

UNTERSUCHUNGEN ZUR REPRODUZIERBARKEIT
DES INTRAVENÖSEN TOLBUTAMIDTESTS

von

HELMUT EWALD

1966

Aus der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

UNTERSUCHUNGEN ZUR REPRODUZIERBARKEIT
DES INTRAVENÖSEN TOLBUTAMIDTESTS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

HELMUT EWALD

aus Hofgeismar

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. med. Diethelm
Referent: Professor Dr. med. B. Knick
Korreferent: Professor Dr. med. P. Schölmerich



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

MEINEN ELTERN
IN TIEFSTER DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil	1
1. Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika	2
2. Sulfonylharnstoffderivate zur diagnostischen Anwendung	
a) oraler Tablettenschnelltest	5
b) intravenöse Sulfonylharnstoffbelastung	6
Vorbereitung und Durchführung des Tolbutamidtests ..	8
Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests	8
C. Praktischer Teil	
1. Material und Untersuchungsmethode	
a) Krankengut	10
b) Untersuchungsgang und Auswertungsverfahren	12
2. Mathematisch-statistische Methodik	13
3. Auswertung und Resultate	
a) graphische Untersuchung	16
b) einfache Korrelation	17
c) partielle Korrelation	22
d) medikamentöse Abhängigkeit der Testresultate	24
D. Diskussion	27
E. Zusammenfassung	31
F. Anhang	32
G. Literaturverzeichnis	33

EINLEITUNG

Durch die strenge Unterscheidung verschiedener Formen der diabetischen Stoffwechsellage wurde die klinische Terminologie um die Begriffe "Prädiabetes", "latenter Diabetes" und "manifeste Diabetes" erweitert. Hierbei dürften mit dem Ausdruck "latenter Diabetes" folgende Bezeichnungen des deutschen bzw. angloamerikanischen Schrifttums als gleichbedeutend angesehen werden: latent ("latent"), asymptomatisch ("asymptomatic"), mild ("mild"), subklinisch ("subclinical") und chemisch ("chemical") (MEHNERT (56), OBERDISSE (66)).

Im Unterschied zum "manifesten Diabetes mellitus", bei dem die Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels am sichersten durch die pathologische Hyperglykämie zu erkennen ist, kann man den "latent Diabetes mellitus" nur mit Hilfe bestimmter, die Höhe der Blutglucose beeinflussender Provokationstests erfassen.

Die erbliche Krankheitsbereitschaft als solche, den "Prädiabetes", kann man hingegen nicht erfassen. Es ist der Zustand, der vom Zeitpunkt der Konzeption bis zur faßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels besteht, und dessen Diagnose nur retrospektiv gestellt wird (MEHNERT, 56).

Die den latent Diabetes mellitus erfassenden Tests lassen insgesamt eine Altersabhängigkeit erkennen.

Die anschließende Untersuchung soll an Hand von Nachuntersuchungen prüfen, ob sich für eine bestimmte Untersuchungsmethode - den intravenösen Tolbutamidtest als Diabetes-Such-Verfahren - die Abhängigkeit der Testresultate vom Alter des Probanden ändert.

THEORETISCHER TEIL

Sulfonylharnstoffderivate sind als orale Antidiabetika und als Testsubstanz auf diabetische Stoffwechsellage zur klinischen Anwendung gelangt.

Ihr Wirkungsmechanismus beruht im wesentlichen auf der Eigenschaft, das biologisch inaktiv vorliegende Insulin aus seiner Bindung zu lösen und so zu aktivieren. Dieser Prozeß tritt einmal am Inselapparat auf und äußert sich durch Verminderung der Granulation der beta-Zellen und Vermehrung des Insulingehalts in der vena pancreaticoduodenalis nach Sulfonylharnstoffgaben. Zum zweiten setzt Sulfonylharnstoff das am Plasmaeiweiß gebundene, inaktivierte Insulin frei und reaktiviert es dadurch (ca. 50% des Insulins sind gebunden). Die Wirkung der Sulfonylharnstoffe basiert also im wesentlichen auf

Insulineffekten. Eine Therapie mit diesen Substanzen muß die Anwesenheit von endogenem Insulin voraussetzen.

Die gebräuchlichsten, von geringsten toxischen und allergischen Nebenwirkungen begleiteten, Sulfonylharnstoffpräparate sind BZ 55 (Carbutamid) und D860 (Tolbutamid). MEHNERT und MAHRHOFER (57) bezeichnen es als einen geradezu "glücklichen Umstand", daß diese Substanzen zuerst entdeckt wurden, da später entwickelte Präparate bezüglich Wirksamkeit und Toxizität nicht in gleichem Maße günstig zu beurteilen waren.

Formeln, Freinamen und einige Markennamen der beiden Präparate seien nun in folgender Übersichtstabelle wiedergegeben.

Übersichtstabelle über einige Sulfonylharnstoffderivate. In den einzelnen Spalten werden Formeln, Abkürzungen, Freiname und einige Markennamen wiedergegeben.

Formel	Abkürzung	Freiname	Markenname
N^1 - Sulfanilyl - N^2 - n- butylharnstoff	BZ 55	Carbutamid	Nadisan (R) Invenol (R) Oranil (R)
N^1 - (4-Methyl- benzolsulfonyl) - N^2 -n- butyl- harnstoff	D 860	Tolbutamid	Rastinon (R) Artosin (R) Orabet (R)

1. SULFONYLHARNSTOFFE ALS ORALE ANTIDIABETIKA

Die theoretische Erforschung des Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetika wird KLEINSORGE (44) verdankt; doch er beschäftigte sich nicht mit der praktisch-therapeutischen Anwendung. Diese wurde von FRANKE und FUCHS (26), die im Jahre 1955 ihre ersten Therapieerfolge mit dem Sulfonamid N^1 -Sulfanilyl- N^2 -n-butylharnstoff publizierten, erprobt. Noch im gleichen Jahr wurden diese Ergebnisse durch die Autoren BERTRAM, BENDTFELD und OTTO (8) bestätigt. EHRHARDT (23) konnte 1956 nachweisen, daß die wirksame Gruppe nicht mit der Sulfanylgruppe identisch ist, da er auch bei der Substanz N^1 -Sulfanilyl- N^2 -n-butylharnstoff (D860) eine insulinaktivierende Eigenschaft feststellen konnte.

Da die Anwendung der Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika sich auf diejenigen Diabetesformen, bei denen die Insulinproduktion noch nicht völlig erlahmt ist, beschränkt, wurde der Altersdiabetes zur "Domäne" der Sulfonylharnstoffe (BERTRAM, 7). Es ist jener schmale aber bedeutende Bereich der inkompletten beta-Zellinsuffizienz mit Manifestation um das 40. Lebensjahr und später (PFEIFFER, 73), dessen Stoffwechseleinstellung mit Diät allein nur unbefriedigend gelingt (Glucosurie und Blutzuckerwerte um 180mg%). Hier hat die Sulfonylharnstofftherapie ihre besten Erfolge.

Ebenfalls gut auf Sulfonylharnstoffe sprechen jene Fälle von leichtem Diabetes mellitus infolge partieller Pankreatektomie an.

Bei schweren Fällen von Diabetes mellitus nach partieller Pankreatektomie, Pankreaskopf-Carcinom oder partieller Zerstörung durch chronische Pankreatitis ist ebenso wie beim jugendlichen Diabetes keine Wirkung von Sulfonylharnstoffen festzustellen, da hier die notwendige Menge endogenen Insulins fehlt, die für die Wirkungsentfaltung der Sulfonylharnstoffe benötigt wird.

Eine begrenzte Wirksamkeit der Sulfonylharnstofftherapie wurde in einzelnen Fällen von frisch auftretendem Diabetes mellitus bei Jugendlichen im Entwicklungsalter festgestellt. Nach DRUBE und HARTMANN (21) handelt es sich hier um die sogenannte postinitiale Phase, in der die Sulfonylharnstoffe manchmal wirksam sind. Allerdings wird bei den meisten dieser Fälle später eine Insulintherapie unumgänglich.

MEHNERT und MAHRHOFER (57) konnten bei 3,8% von 288 behandelten Patienten ein sog. Sekundärversagen feststellen, d.h. diese Fälle sprechen anfangs gut auf Sulfonylharnstoffe an, die hypoglykämische Wirkung geht aber im Laufe der Zeit verloren. Als Ursache wurden exogene Faktoren wie mangelhaftes Einhalten der Diät, Traumen und Operationen gefunden. Als Primärversager werden dagegen solche Patienten bezeichnet, die einen exogenen Insulinbedarf von 30E und mehr haben und primär nicht auf Sulfonylharnstoffe reagieren.

Unter sogenannten verkappten Primärversagern versteht man Fälle, bei denen eine optimale Einstellung auf Sulfonylharnstoffe gelang, und die auch auf Dauer nicht einer Therapie mit diesen Substanzen zugänglich sind.

Die Kriterien der Einstellbarkeit des Diabetes mellitus auf Sulfonylharnstoffe sind:

1. Dauer und Dosierung der vorangegangenen Insulinbehandlung,
2. das Manifestationsalter und
3. der Konstitutionstyp.

ad 1) Die zugeführte Insulindosis wird maximal mit 20E/ die angegeben, falls die Therapie mit Sulfonylharnstoffen erfolgreich sein soll. Bei einer Steigerung des Insulinbedarfs auf 20-30 E/die sinkt die Erfolgsquote um 50%. Weiterhin soll sich nach BERTRAM (9) und Mitarbeiter die Dauer der Insulinbehandlung bei Gaben von mehr als 20 E/die auf den Erfolg einer Sulfonylharnstoffbehandlung niederschlagen. Keinen wesentlichen Einfluß hat die vorangegangene Diabetesdauer.

ad 2) Das Manifestationsalter hat entscheidenden Einfluß bei der Trennung in die beiden Hauptformen: juveniler und Altersdiabetes. Vorwiegend letzterer ist aber, wie oben erwähnt, einer Sulfonylharnstofftherapie zugänglich.

Das Lebensalter als solches hat keinen Einfluß auf die Einstellbarkeit.

ad 3) Nach MOHNIKE, ULRICH und JUTZI (63) gelang die Einstellung adipöser Patienten in 72% der Fälle, die der mageren dagegen nur in 27,5%. Der asthenische Typ sollte daher Empfehlungen von BERTRAM (10) und Mitarbeiter besonders beurteilt werden.

Die Anwendung der Sulfonylharnstoffe erfolgt in den einzelnen Ländern anhand unterschiedlicher Gesichtspunkte.

In den USA z.B. fordert die JOSLIN'sche Schule, daß bei einem gut eingestellten Diabetiker der Nüchternblutzucker von 110mg% und der eine Stunde postprandial bestimmte Blutzucker von 150mg% nicht überschritten wird. Nach drei Stunden soll ein Wert von 110mg% wieder erreicht sein, dabei darf die Glucosurie nicht mehr als 2g/die betragen. Als mäßige Einstellung werden Werte betrachtet, die um ca. 20mg% über den oben genannten liegen. Diese strenge Bewertung erklärt den großen Kreis der behandlungsbedürftigen Diabetiker und die große Menge Insulin, die durch Sulfonylharnstoffe ersetzt werden konnte.

In England gilt nur dann eine Sulfonylharnstofftherapie als gerechtfertigt, wenn durch diätetische Maßnahmen bei übergewichtigen Diabetikern bei Gewichtsabnahme keine Besserung der Stoffwechsellage erfolgt (BAIRD, DUNLOP, 22). SCHÖFFLING (84) und Mitarbeiter verglichen zwei Jahre nach der Einführung oraler Antidiabetika die Zusammensetzung des Krankenguts der Frankfurter Diabetesambulanz vor und nach Einsetzen der Sulfonylharnstofftherapie. Der Anteil der mit Insulin behandelten Patienten betrug nach Einführen der Sulfonylharnstofftherapie 42,8%, während es vorher 84,3% waren. 43% der Diabetiker wurden mit Tolbutamid behandelt. Bei den diätetisch eingestellten Patienten wurde eine geringe prozentuale Abnahme von 15,6% auf 12,9% festgestellt.

2. SULFONYLHARNSTOFFDERIVATE ZUR DIAGNOSTISCHEN ANWENDUNG

a) Oraler Tablettenschnelltest

Durch diesen haben wir ein Verfahren in der Hand, den Teil der Patienten von vornherein von einer Sulfonylharnstofftherapie auszuschließen, der höchstwahrscheinlich nicht auf Tolbutamid ansprechen wird; andererseits dient der Test der Möglichkeit, eine Korrelation zwischen Testdosis und therapeutischer Dosis zu schaffen, indem man von der Blutzuckersenkung nach einer einmaligen Sulfonylharnstoffgabe - unter Berücksichtigung der Einstellungskriterien: Konstitutionstyp, Menge der notwendigen Insulindosis und Manifestationsalter - auf die Menge weiterer therapeutischer Gaben Sulfonylharnstoffs schließt. Letztere Testmöglichkeit ist aber, wie die Autoren MIRSKY, DIENGOTT und DOLGER (61), SACHSSE (73), HUNT (39) und Mitarbeiter, PFEIFFER (75) und Mitarbeiter sowie MEHNERT und MARBLE (58) berichteten, nur begrenzt tauglich.

Zur Durchführung des Tests werden 3g D 860 (Tolbutamid) oder BZ 55 (Carbutamid) per os gegeben, und der Blutzuckerabfall nach 4 Std. bestimmt (da nach dieser Zeit die maximale Blutzuckerkonzentration der Substanz im Blut erreicht ist). Beträgt der Blutzuckerabfall weniger als 30% des Nüchternblutzuckers, so besteht keine Aussicht auf eine erfolgreiche Sulfonylharnstofftherapie (PFEIFFER, 58 und Mitarbeiter). Nach HALLER und STRAUZENBERG (31), MEYER-LEDDIN (60) muß der Blutzuckerabfall sogar 40-50% des Nüchternblutzuckers betragen, um eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu rechtfertigen.

MEHNERT und MARBLE (58) weisen weiter darauf hin, daß die Höhe des Nüchternblutzuckers mitbestimmend für die Beurteilung des oralen Tablettenschnelltests sei; und zwar erwarten sie bei einem Nüchternblutzucker von 120mg% einen Blutzuckerabfall von 20% des Nüchternblutzuckers (nach 4 Std.), bei einem Nüchternblutzucker von 250mg% einen Abfall von 60%. Im oralen Tablettenschnelltest erkannten auch sie eine unempfindliche Methode, die sich nur dazu eignet, eine grobe Auslese zwischen Diabetikern zu treffen, die auf Sulfonylharnstoffe ansprechen oder nicht.

Der orale Tablettenschnelltest hat sich klinisch kaum eingebürgert.

a) Intravenöse Sulfonylharnstoffbelastung

Um den Unsicherheitsfaktor, der durch die unterschiedliche Resorption der Sulfonylharnstoffe bei peroraler Verabfolgung entsteht, auszuschalten, bot sich die intravenöse Applikation als Methode der Wahl. Sie findet ihre Anwendung:

1. als Diabetes-Suchtest,
2. zur Differenzierung eines echten Diabetes von einer nichtpankreatischen Kohlenhydratstoffwechselstörung und
3. zur Erkennung eines Inseladenoms.

Die anfänglich verwendete Substanz BZ 55 (Carbutamid) wurde durch D 860 (Tolbutamid) nahezu vollständig verdrängt.

ad 1) Der Tolbutamidtest eignet sich nach den Erfahrungen vieler Autoren (UNGER und MADISON, 86, 87; PFEIFFER, 72 und Mitarbeiter, ZAROWITZ und EIS, 91) zur Diagnose eines latenten Diabetes mellitus und hat sich durch seine kurze Testdauer und andere Vorzüge einen festen Platz in der Diabetesdiagnostik erworben. Bei Grenzwerten ist jedoch eine zusätzliche orale oder intravenöse Glucosebelastung zu empfehlen.

Charakteristisch für den latenten oder sogar manifesten Diabetes mellitus ist die mangelhafte Initialblutzuckersenkung, die durch die Stimulierung der endogenen Insulinsekretion nach Sulfonylharnstoff hervorgerufen wird. Das Fehlen der Sulfonylharnstoffhypoglykämie ist als Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit des beta-Zellsystems (insuläre Insuffizienz) zu deuten, während der fehlende Wiederanstieg des Blutzuckers nach Tolbutamidgaben sich durch das Fehlen der Gegenregulation erklären läßt, da der Blutzucker nicht auf hypoglykämische Werte absinkt.

Kontraindiziert ist der Tolbutamidtest bei bestehender Schwangerschaft. Auch bei arteriosklerotischen Menschen ist eine gewisse Vorsicht geboten. Als Nebenerscheinungen imponieren hypoglykämische Symptome, so z.B. Unruhe, Zittern, Schwitzen und Kopfschmerzen. Toxische Wirkungen sind nach Sulfonylharnstoffen nicht zu befürchten.

ad 2) Die bekannte Erscheinung der herabgesetzten Glucosetoleranz bei Lebercirrhotikern (SOSKIN, 85; BOUDOUIN, 14; sowie RANKIN und Mitarbeiter, 77) wurde durch Bestimmung des Glucoseassimilationskoeffizienten nach CONARD (16) bestätigt. Die Lebercirrhose ist daher häufig mit einer hepatischen Glucosetoleranzstörung verbunden (CREUTZFELDT, 19 und Mitarbeiter). Von den obigen Testergebnissen kann man aber nicht auf den Charakter der Störung schließen, da neben der herabgesetzten Glucoseaufnahme der Leber und einer Störung des homoöstatischen Regulationsmechanismus der Blutzuckerregulation (SOSKIN, 85) noch andere Ursachen in Betracht kommen.

Weiterhin besteht bei Lebercirrhotikern eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit, die sich in einer Minderung des initialen Blutzuckerabfalls äußert. Hierfür machen LANG, GOLDSTEIN und LEVINE (51) einen bestimmten, in der Leber gebildeten Faktor verantwortlich, der die periphere Insulinwirkung verstärkt. Dieser Faktor scheint bei der Lebercirrhose vermindert. Andererseits wird ein direkter Effekt des Insulins auf die Glucoseabgabe der Leber angenommen (CREUTZFELDT, 19). Im Falle einer Lebercirrhose wäre somit ein unerläßliches Erfolgsorgan der Insulinwirkung insuffizient.

Der Tolbutamidtest erlaubt Rückschlüsse auf die Art der Kohlenhydratstoffwechselstörung, da er, im Gegensatz zu dem häufig pathologisch ausfallenden Glucosetoleranz- und Insulintest, in den meisten Fällen normal ist. Wir haben somit Gelegenheit, bei Leberkranken die hepatische Form der Glucosetoleranzstörung von der insulinären Insuffizienz mit Hilfe des Tolbutamidtests zu trennen. Da bei Fettsucht, Thyreotoxikose und Steroidtherapie analoge Befunde erhalten wurde, folgerte KAPLAN (92), daß der Tolbutamidtest generell dazu dienlich ist, einen Diabetes von einer nichtdiabetischen Kohlenhydratstoffwechselstörung zu unterscheiden.

ad 3) Die Autoren GITTLER (28) und Mitarbeiter, PFEIFFER (20) und Mitarbeiter, JOHNSTON (41) sowie YALOW und BERSON (88) wiesen in ihren Arbeiten darauf hin, daß sich der Tolbutamidtest hervorragend dazu eignet, einen organischen Hyperinsulinismus durch Inseladenome zu diagnostizieren, während sich sämtliche diesbezüglichen Tests - mit Ausnahme des Hungerversuchs und der Plasmainsulinbestimmung - als unzuverlässig erwiesen.

Durch Tolbutamid wird eine verstärkte und verlängerte Blutzuckersenkung hervorgerufen, die auf einer starken Insulinausschüttung durch den Tumor beruht (DITSCHUNEIT, 20 und Mitarbeiter, YALOW und BERSON, 88). Der organische Hyperinsulinismus unterscheidet sich von anderen Formen der Spontanhyperglykämie wie z.B. Lebererkrankungen, Nebenniereninsuffizienz oder funktionellem Hyperinsulinismus, durch das Fehlen des Blutzuckerwiederanstiegs nach drei Stunden. Ein ähnlicher Befund durch Lebercirrhose läßt sich klinisch leicht ausschließen.

Ein nicht sehr häufiges Begleitphänomen des Tolbutamidtests bei Inseladenom ist das Auftreten eines hypoglykämischen Schocks (JOHNSTON, 41; CREUTZFELDT, 19) mit dem Bild generalisierter Krämpfe und Bewußtlosigkeit. Auf Grund dieser Erfahrungen muß davon abgeraten werden, den Tolbutamidtest bei Verdacht auf Hyperinsulinismus ambulant durchzuführen (CREUTZFELDT, 19).

Vorbereitung und Durchführung des Tolbutamidtests

Die Patienten müssen vor dem Test während drei Tagen gleichmäßig mit mindestens 250-300g Kohlenhydraten pro die ernährt werden und erhalten ihre letzte Mahlzeit 12-14 Stunden vor Durchführung des Tests. Diese vorbereitende Ernährung basiert auf Untersuchungen von WILKERSON (90) und Mitarbeitern, die erkannten, daß die Glucosetoleranz von Art und Menge der aufgenommenen Nahrung und der Dauer der Nahrungskarenz abhängt.

Für den intravenösen Tolbutamidtest wurden ähnliche Verhältnisse gefunden (HAAS, 29). Weiterhin sollten nach Möglichkeit drei Tage vor dem Test alle Medikamente abgesetzt werden, besonders Barbiturate, Phenothiazine, Saluretika und Rauwolfiapräparate (HASSELBLATT und HAUN, 32; HÜDEPOHL und LEDERBOGEN, 37; OPITZ und LOESER, 67, 68; MORET, 64; HEIMSOTH und HARTMANN, 33).

Zur Testdurchführung genügt die leicht durchzuführende kapillare Blutentnahme (LAMBERT und JOHNSON, 50). Sie soll stets an der gleichen Stelle, z.B. der Fingerkuppe, bei gleichmäßiger Temperatur und unter nicht zu starkem Druck - da hierbei Gewebssaft ausgedrückt wird, der weniger Blutzucker enthält als das Kapillarblut - durchgeführt werden.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgt zweckmäßigerweise enzymatisch nach der Glucoseoxydasemethode von HUGGET und NIXON (38) (wahre Glucose) oder nach SOMOGYI und NELSON. Die Methoden nach HAGEDORN und JENSEN, CRECELIUS und SEIFERT, FOLIN-WU, BOUDOUIN und LEVIN sowie MENDEL und HOOGLAND sind ebenso wie die 0-Toluidin-Methode für die Blutzuckerbestimmung beim i. v. Tolbutamidtest ungeeignet.

Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests

a) Quotientenbildung

Hierzu werden die Blutzuckerwerte des Nüchtern-, 20-, 30-, 40-, 60-Minutenwertes auf ähnliche Art in ein Koordinatensystem eingetragen, wie es bei der Glucosebelastung üblich ist. Durch Verbindung der Punkte erhalten wir einen Kurvenverlauf, der charakteristisch für eine diabetische Stoffwechsellage sein kann. Die Abszisse entspricht der Zeitachse; auf der Ordinate kann einerseits die Darstellung der Blutzuckerwerte in mg% erfolgen, andererseits kann der Abfall des Blutzuckers nach einer bestimmten Zeit vom Nüchternzucker abgetragen werden. Da in letzterem Fall durch die beträchtlichen Nüchternblutzuckerschwankungen eine erhebliche Fehlerquelle entstehen kann, bezieht man den Abfall prozentual auf den Nüchternblutzucker und erhält für alle

Kurven die gleiche Ausgangsbasis von 100%. Dadurch ergeben sich zwei Möglichkeiten der Darstellung: erstens können die relativen Blutzuckerwerte (in % der Norm), zweitens der Abfall vom Nüchternblutzucker (in % der Norm) verwendet werden. Eine allgemeinverbindliche Methode hat sich allerdings bis jetzt noch nicht durchsetzen können.

Von den zahlreichen Auswertungsmethoden der so erhaltenen Kurven sollen die von UNGER und MADISON (86, 87) sowie HABICHT und CONSTAM (30) erläutert werden.

UNGER und MADISON (86, 87) beurteilen im Kurvenverlauf den Abfall des Blutzuckers nach 20 und 30 Minuten, der beim Gesunden ca. 60% bzw. 50% des Nüchternblutzuckers beträgt. Beim Diabetiker ist der Abfall bedeutend geringer. Zur Berechnung wird der Quotient des 20- und 30-Minutenwertes mit dem Nüchternblutzucker als Divisor gebildet.

HABICHT und CONSTAM (30) geben als Differenz des 60- und 40-Minutenwertes und den Zeitpunkt des tiefsten Blutzuckerspiegels als Auswertungskriterium an. Außerdem wird der vorhandene oder fehlende Wiederanstieg der Kurve nach 30 bis 40 Minuten berücksichtigt.

b) Graphische Auswertung des Tolbutamidtests T_3 -Verfahren

Ein graphisches Auswertungsverfahren wurde mit Hilfe der statistischen Diskriminanzanalyse von LANGE und KNICK (53, 54) entwickelt. Es hat den Vorteil gegenüber anderer Auswertungsverfahren, den gesamten Kurvenverlauf (vom Nüchtern- bis 60-Minutenwert) und somit die ganze in ihm enthaltene Information auszuwerten. Die Blutzuckerwerte werden (in mg%) in logarithmischem Maßstab mit linearer Zeitachse dargestellt. Dadurch werden ohne Berücksichtigung der Blutzuckerhöhe die Kurvenverläufe von Diabetikern und Stoffwechselgesunden in besonderem Maße dargestellt.

Trennkriterium T_3 ist eine Abschätzung der Fläche, die vom Kurvenverlauf und der Verbindungslinie des Nüchtern- und 60-Minutenwertes gebildet wird. T_3 -Werte, die kleiner als -1,5 sind, gelten als normal. T_3 -Werte über -1,5 sind pathologisch. Die Erläuterung der praktischen Ermittlung des T_3 -Wertes erfolgt in Abb. 1.

PRAKTISCHER TEIL

1. MATERIAL UND UNTERSUCHUNGSMETHODE

a) Krankengut

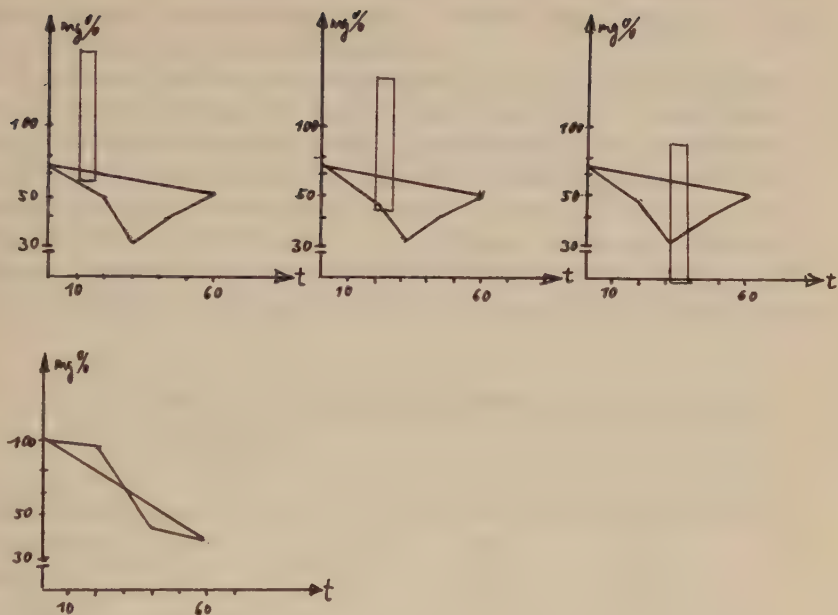
An einem Patientenkollektiv sollte die Frage untersucht werden: "Ändert sich die Altersabhängigkeit des T_3 -Wertes nach einer umschriebenen Zeitspanne bei Patienten, die bei der Erstuntersuchung keine diabetische Stoffwechsellage erkennen ließen?"

Hierzu bestellten wir ca. 80 Patienten, bei denen im Zeitraum der letzten 3 Jahre Tolbutamidtests vorgenommen wurden, zu einer Nachuntersuchung. Da aber nur 10 Patienten der Aufforderung nachkamen, mußten wir auf Kurvenmaterial zurückgreifen, das uns freundlicherweise von Dr. F. Belser (Konsiliar für Diabetes) in Zürich zur Verfügung gestellt wurde. Es handelt sich dabei um einen Teil des Materials, über das die Autoren BERGER und BELSER (6) in der Arbeit "Der diagnostische Wert des intravenösen Tolbutamidtests" berichtet haben.

An 76 Patienten wurden von 1962-64 wiederholt Tolbutamidtests im Sinne eines Diabetes-Suchtests vorgenommen; dabei betrug der Abstand zwischen den Untersuchungen nicht weniger als zwei Monate und nicht mehr als zwei Jahre. Die Einteilung des Krankengutes erfolgte nach Diagnosen in neun Gruppen:

1. Cholelithiasis
2. Hepatosen
3. Nierenerkrankungen
4. lat. Diabetes mellitus
5. Hepatitis
6. Pankreatitis
7. Hyperthyreose
8. fragliche Fälle (hinsichtlich des Kohlenhydrat-Stoffwechsels)
9. Normale (= Stoffwechselgesunde)

Bei dieser Einteilung ist zu beachten, daß das Testresultat (Auswertung nach BERGER und BELSER -6-) mindestens teilweise als Einteilungskriterium gedient hat. Für die Prüfung der Altersabhängigkeit von T_3 wurden die drei Gruppen: Hepatitis, fraglich pathologische und Normale zusammengekommen. Entsprechend den Erkenntnissen der Autoren HAAS (29) u. a. (s. theoretischer Teil) wurden die Patienten in Ernährung und Prämedikation auf den Test vor-



Legende zu Abb. 1 der graphischen Ermittlung des T_3 -Wertes an der Testkurve eines Stoffwechselgesunden nach LANGE und KNICK (53)

Die Blutzucker werden in mg% auf die Ordinate von halblogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Der Maßstab der Zeitachse (Abszisse) ist beliebig. Der Nüchtern- und 60-Minutenwert werden durch eine Hilfslinie verbunden. Das Ausmessen der senkrechten Differenzen zwischen Hilfslinie und den 20'-, 30'-, 40'-, 60'-Werten einerseits geschieht zweckmäßigerweise durch Abtragen der Differenzen auf einen Papierstreifen. Hierbei müssen die Vorzeichen beachtet werden: Differenzen über der Hilfslinie haben ein positives (+), unter der Linie ein negatives (-) Vorzeichen. Die Summe der Differenzen ergibt den T_3 -Wert.

bereitet, d.h. bei ausreichender Kohlenhydratzufuhr und gleichmäßiger Ernährung wurden, soweit es möglich war, die Medikamente abgesetzt. Febrile Patienten wurden vom Test ausgeschlossen.

Die 10 Patienten, die wir selbst untersuchten, konnten nicht entsprechend dem Züricher Patientengut auf den Test vorbereitet werden, da die Untersuchung ambulant durchgeführt wurde. Die Patienten wurden ausschließlich gebeten, nüchtern zum Untersuchungstermin zu erscheinen. Auf eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr und Prämedikation vor dem Test hatten wir keinen Einfluß. Um Fehlerquellen durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen auszuschalten und die Homogenität des Kollektivs zu wahren, verzichteten wir darauf, die eigenen Fälle in das Gesamtkollektiv aufzunehmen.

Tabelle 1) Anzahl der Fälle nach Grundkrankheiten und Geschlecht verteilt.

Geschlecht	♂	♀	Summe der Fälle
Cholelithiasis	1	4	5
Hepatosen	1	2	3
lat. Diabetes	4	5	9
Nierenkrankheiten	2	7	9
Hepatitis	8	7	15
Pankreatitis	-	3	3
Hyperthyreose	-	5	5
fragl. path. Fälle	7	11	18
Normale	2	7	9
Summe der Fälle	25	51	76

Tabelle 1a) Zehn von uns selbst untersuchte Fälle.

Alter	$T_{3(1)}$	$T_{3(2)}$	ΔT_3	Geschl.
18	-7,1	-4,7	+3,1	♀
25	-7,0	-3,9	+3,1	♂
26	-7,1	-5,5	+1,6	♀
37	-7,2	-8,5	-1,3	♂
39	-7,3	-4,2	+3,1	♂
43	-7,8	-5,5	+2,3	♂
54	-6,0	-6,0	0	♂
55	-8,8	-4,0	+4,8	♂
58	-6,9	-2,7	+4,2	♂
65	-7,3	-3,1	+4,2	♂

Es fällt auf, daß alle Altersstufen vertreten sind, die Tolbutamidtestergebnisse (T_3 - Werte) durchweg weit im Negativen liegen und die Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$ (ΔT_3) bis auf wenige Fälle positiv ist.

Da die Untersuchungen unter anderen Voraussetzungen gemacht wurden als die von Belser und Berger, verzichteten wir darauf, sie ins Gesamtkollektiv aufzunehmen.

b) Untersuchungsgang und Auswertungsverfahren

Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers (Kapillarblut) wurden 20 ml 5%-iges Tolbutamid (Rastinon/Artosin) innerhalb von zwei Minuten intravenös appliziert. Weitere Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach 20, 30, 40, 60 und 120 Minuten. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Oxydasemethode nach HUGGET und NIXON (38) mit "Boehringer" Reagentien durchgeführt.

Zur weiteren Auswertung der Kurven wurde der T_3 -Wert bestimmt. Hierzu wurden die Blutzuckerwerte vom Nüchtern 20-, 30-, 40- und 60-Minuten-

wert ausgewählt und auf halblogarithmisches Millimeterpapier aufgetragen (Ordinate = Blutzuckerwerte, Abszisse = Zeit). Zwischen Nüchtern- und 60'-Wert wurde eine Verbindungslinie gezogen. Trennkriterium T_3 wird nun dadurch bestimmt, daß die Summe der Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie in cm bei 20', 30', 40' sowie als graphische Interpolation bei 10' und 50' gebildet wird. Differenzen unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives (-), oberhalb der Verbindungslinie ein positives (+) Vorzeichen.

Mathematisch-statistische Methodik

Zwischen zwei Reihen, die man mit $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ und $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ bezeichnen kann, kennen wir folgende Beziehungen:

1. den festen mathematischen Zusammenhang. Wir haben es mit einer Funktion im mathematischen Sinne zu tun, in welcher beim Einsetzen eines x -Wertes der y -Wert eindeutig bestimmt wird (Beispiel: die Funktion $y = 2x + 10$, bei Kenntnis von x können wir den y -Wert genau vorausberechnen).
2. die rein zufällige Beziehung zwischen x und y . Man spricht in diesem Fall von einem aleatorischen Zusammenhang. Beim Eintragen der x - und y -Werte in ein Koordinatensystem erhalten wir einen Punkteschwarm ohne Richtungstendenz (Beispiel: der Zusammenhang zwischen Schuhgröße und letztem Monatseinkommen).
3. betrachtet man die beiden Fälle als Extreme, so liegt zwischen ihnen eine Vielzahl von Beziehungen, in denen sowohl funktionale als auch aleatorische Komponenten enthalten sind (Beispiel: trägt man die Größe von 50 Männern als Abszissenwert und das Gewicht als Ordinatenwert auf, so entsteht ein Punkteschwarm, der jedoch im Gegensatz zur rein aleatorischen Beziehung eine Richtungstendenz in dem Sinn erkennen läßt, daß mit zunehmender Größe das Gewicht steigt). Dieser sowohl aleatorische als auch funktionale Zusammenhang wird als stochastischer bezeichnet. In der Medizin liegen vorwiegend stochastische Beziehungen vor.

Die Meßzahl für eine lineare stochastische Beziehung zwischen zwei Wertreihen ist der lineare Korrelationskoeffizient r . Er kann mit seinem absoluten Wert zwischen den Extremen 0 und 1 liegen. Der Wert 0 bedeutet, daß überhaupt kein Zusammenhang bzw. kein linearer Zusammenhang vorliegt. Ein Wert von 1 würde einen funktionellen mathematischen Zusammenhang anzeigen. Je höher also der Korrelationskoeffizient ist, umso straffer ist der

Zusammenhang. Ein positiver Korrelationskoeffizient bedeutet, daß mit wachsendem x auch y im Durchschnitt zunimmt. Umgekehrtes Verhalten stellen wir bei negativem Korrelationskoeffizienten fest: mit wachsendem x nimmt y im Durchschnitt ab.

Bei der Signifikanzprüfung eines Korrelationskoeffizienten wird die Gruppe, in der er errechnet wurde, als zufällige Stichprobe aus einer Grundgesamtheit mit einem Korrelationskoeffizienten von Null betrachtet. Ist die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen dieser Nullhypothese klein, so kann sie verworfen werden; der Korrelationskoeffizient ist dann signifikant oder statistisch gesichert. Als kleine Wahrscheinlichkeit betrachten wir die von höchstens 1% ($P \leq 1\%$). Die Signifikanzprüfung der Korrelationen wurde mit Hilfe der Dokumenta GEIGY Tabellen vorgenommen. Man geht dazu mit dem sog. Freiheitsgrad (Fg) in die Tafel ein. Der Freiheitsgrad der einfachen Korrelation ist die Zahl der Wertpaare minus zwei.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt nach der Methode von BRAVAIS und PEARSON. Die vereinfachte Formel lautet:

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} S_{yy}}}$$

sie leitet sich ab aus:

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}); S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2; S_{yy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

Es sei nun angenommen, daß zwischen x und y ein statistisch gesicherter Zusammenhang gefunden worden ist.

Man kann nun diese Abhängigkeit der y-Werte von x in einer sog. Regressionsgleichung ausdrücken. Die Berechnung erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate. "Grundlage ist das von GAUSZ aufgestellte Axiom, daß derjenige Verlauf der wahrscheinlichste sei, bei dem die Summe der Quadrate der Abweichungen der beobachteten von den unbekannten wahren Werten ein Minimum wird." (FREUDENBERG, 27).

Jede Gerade hat die Gleichung $y = a + bx$. Bezeichnet man die beobachteten Werte von (klein) y und die auf der angenommenen unbekannten Geraden liegenden als (groß) Y , so bestimmt man a und b derart, daß

$$\sum_{i=1}^n (y_i - Y_{Ri})^2 = \text{Min.}$$

ist.

Durch partielles Differenzieren nach a bzw. b und Vereinfachen der Gleichung erhält man die Formel:

$$b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}} ; \quad a = \bar{y} - b \bar{x}$$

Der Ausdruck b wird als Regressionskoeffizient bezeichnet. Analog kann der Regressionskoeffizient der Regression von y auf x ermittelt werden:

$$(x_R = a' + b' y)$$

Der Schnittpunkt der beiden Regressionsgeraden liegt im sog. Schwerpunkt, dessen Koordinaten $\bar{x}$ und $\bar{y}$ sind.

Ein Zusammenhang zwischen x und y kann auch durch den Einfluß einer dritten Größe zustande kommen. Um diesen Einfluß einer Variablen z auf zwei andere Variable auszuschalten, benutzen wir die partielle Korrelationsrechnung.

Wir haben es in diesem Fall mit drei Reihen von Variablen zu tun: $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n; y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ und $z_1, z_2, z_3, \dots, z_n$. Der partielle Korrelationskoeffizient ist nun ein Maß für den Zusammenhang zwischen x und y bei Konstanterhaltung von z , oder allgemein ausgedrückt, für den Zusammenhang zwischen zwei Größen unter Konstanterhaltung der dritten. Die Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten erfolgt durch Einsetzen der einfachen Korrelationskoeffizienten in folgende Formel:

$$r_{xy.z} = \sqrt{\frac{r_{xy} - r_{xz} \cdot r_{yz}}{(1-r_{xz}^2)(1-r_{yz}^2)}}$$

Sollten mehrere Variable vorhanden sein, die den Zusammenhang zweier Größen beeinflussen, so ist es möglich, sie durch schrittweises Benutzen der obigen Formel zu eliminieren, d.h. es werden an Stelle der einfachen partielle Korrelationskoeffizienten in die Formel eingesetzt.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe der GEIGY Tabellen. Bei der Errechnung des Fg. wird wie bei der einfachen Korrelationsrechnung verfahren, nur wird zusätzlich die Zahl der konstantgehaltenen Variablen vom Fg. abgezogen.

3. AUSWERTUNG UND RESULTATE

a) graphische Untersuchung

Nach Ermittlung der Tolbutamid-Testresultate (T_3 -Werte) wurde das gesamte Material einer graphischen Untersuchung in den einzelnen Gruppen auf folgende Zusammenhänge unterworfen:

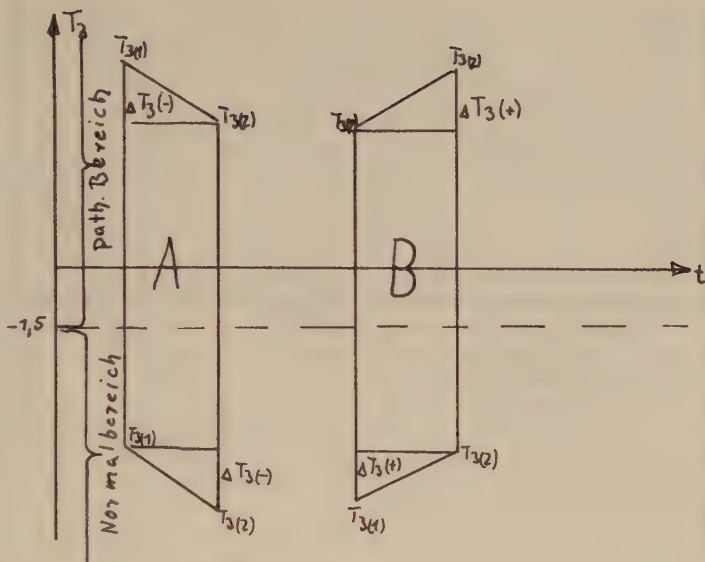
1. Zusammenhang zwischen $T_{3(1)}$ und A_1
2. Zusammenhang zwischen $T_{3(2)}$ und A_1
3. Zusammenhang zwischen ΔT_3 und A_1
4. Zusammenhang zwischen $T_{3(1)}$ und $T_{3(2)}$
5. Zusammenhang zwischen ΔT_3 und $T_{3(2)}$
6. Zusammenhang zwischen ΔT_3 und Δt

A_1 ist die Abkürzung für das Alter des Patienten zur Zeit der ersten Untersuchung. Analoges gilt für A_2 . $T_{3(1)}$ entspricht dem T_3 -Wert der Erstuntersuchung, $T_{3(2)}$ dem der Zweituntersuchung.

Der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweituntersuchung wird durch Δt dargestellt.

ΔT_3 ist die Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$. Negatives (-) ΔT_3 bedeutet eine Tendenz zum Normalen, positives (+) ΔT_3 zeigt eine Tendenz zum path. Bereich an. Die Erläuterung der T_3 -Werte, bzw. der ΔT_3 -Werte im Zusammenhang mit dem Alter ist aus den Abbildungen 2 und 2a zu ersehen.

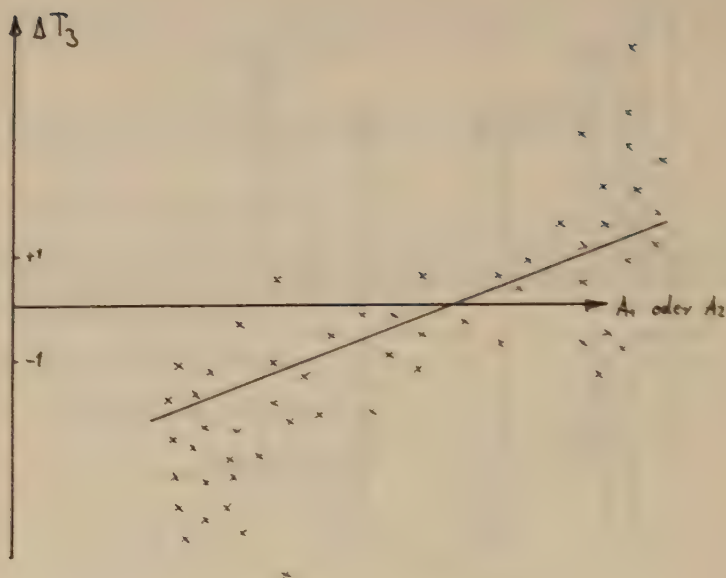
Mit Ausnahme von Beziehung 6. erhielten wir Punkteschwärme, die eine Tendenz erkennen ließen; dabei zeigten männliches und weibliches Geschlecht keine Unterschiede der Zusammenhänge.



Legende zu Abb. 2)

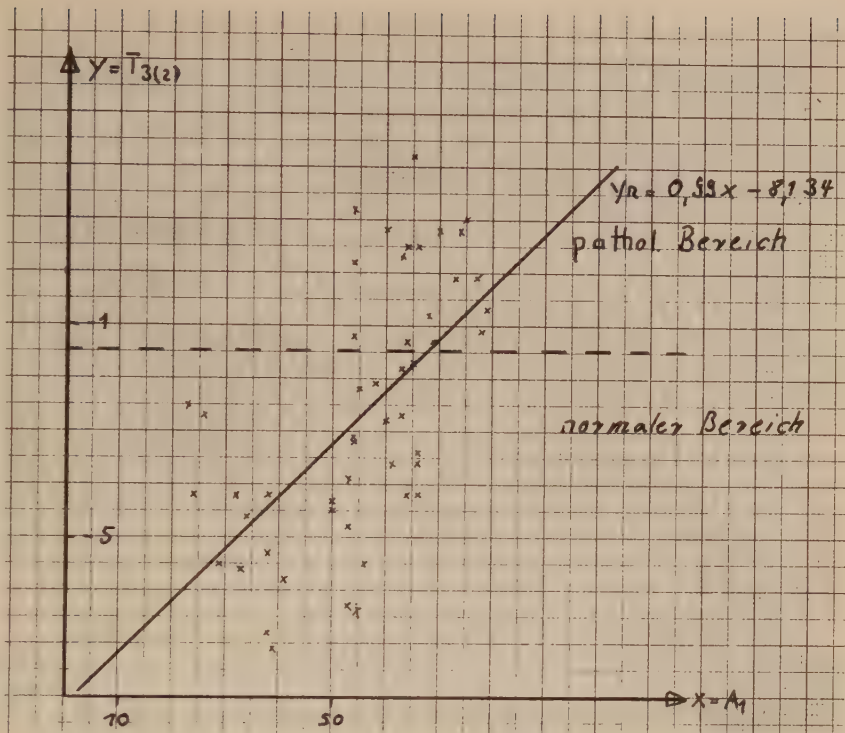
Erklärung von ΔT_3 , der Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$.

Betrachten wir den Teil A der Abbildung, so sehen wir, daß die Verbindungslinie von $T_{3(1)}$ nach $T_{3(2)}$ abwärts verläuft in Richtung des Normalbereichs. $T_{3(2)}$ ist kleiner als $T_{3(1)}$ und ΔT_3 ist somit negativ. Falls beide T_3 -Werte von vornherein im Normalen liegen (unterer Teil von A), dann bedeutet ein neg. ΔT_3 -Wert ebenfalls eine Tendenz zum Weiterfortschreiten in den Normalbereich, was aber nicht gleichbedeutend mit einem "Gesünder-Werden" ist. Analoges gilt für ein Aufsteigen der Verbindungslinie. ΔT_3 ist in diesem Fall positiv und bedeutet eine Tendenz zum path. Bereich (Teil B der Abb.), ganz gleich, ob die T_3 -Werte im pos. (oberer Teil der Abb.) oder im neg. (unterer Teil der Abb.) Bereich liegen.



Legende zu Abb. 2a)

Es handelt sich um ein fingiertes Streudiagramm von ΔT_3 -Werten, in dem eine Richtungsstendenz in dem Sinn zu erkennen ist, daß mit zunehmendem Alter (A_1 oder A_2) T_3 "positiver" wird. Dieser Trend ist folgendermaßen zu deuten: mit zunehmendem Alter nehmen im Durchschnitt die T_3 -Veränderungen zu, d. h., die neg. ΔT_3 -Werte werden kleiner, die pos. größer. Im Zusammenhang mit Abb. 2 bedeutet das eine mit dem Alter wachsende Tendenz der T_3 -Werte zum path. T_3 -Bereich.



Legende zu Abb. 3

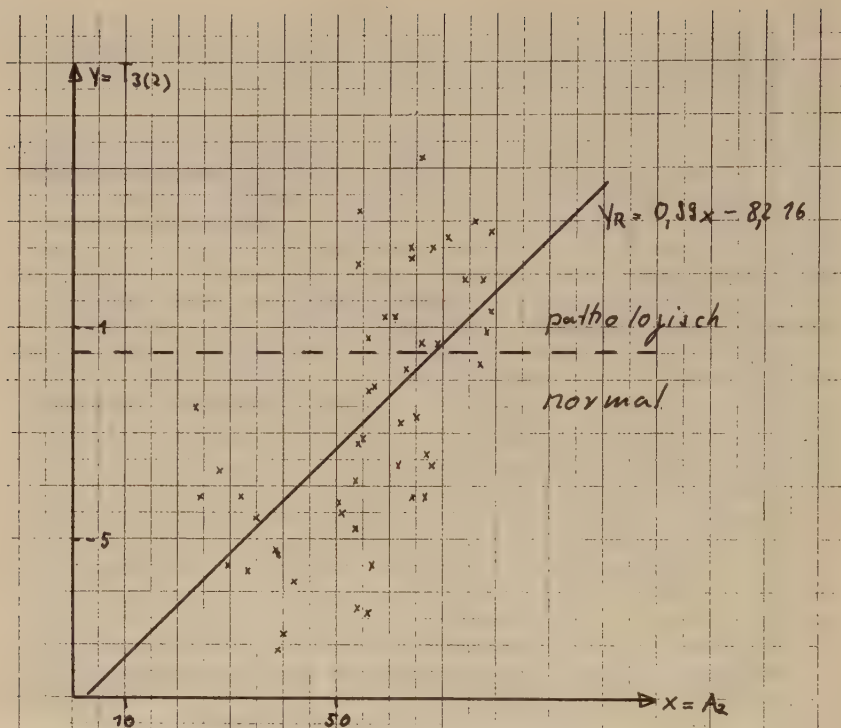
Es handelt sich um ein Streudiagramm der Beziehung zwischen $x = A_1$ und $y = T_{3(2)}$.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y_R = 0,99x - 8,134$ und die Gerade $y = -1,5$ (Trenngerade zwischen Pathol. und Normal). Die Werte über der Geraden $y = -1,5$ sind pathologisch, die darunter sind normal.

Man erkennt eine deutliche Richtungstendenz in dem Sinn, daß mit wachsendem A_1 auch der y -Wert im Durchschnitt zunimmt.

A_1 = Alter zur Zeit der Erstuntersuchung

$T_{3(2)} = T_3$ - Wert der Nachuntersuchung.



Legende zu Abb. 4

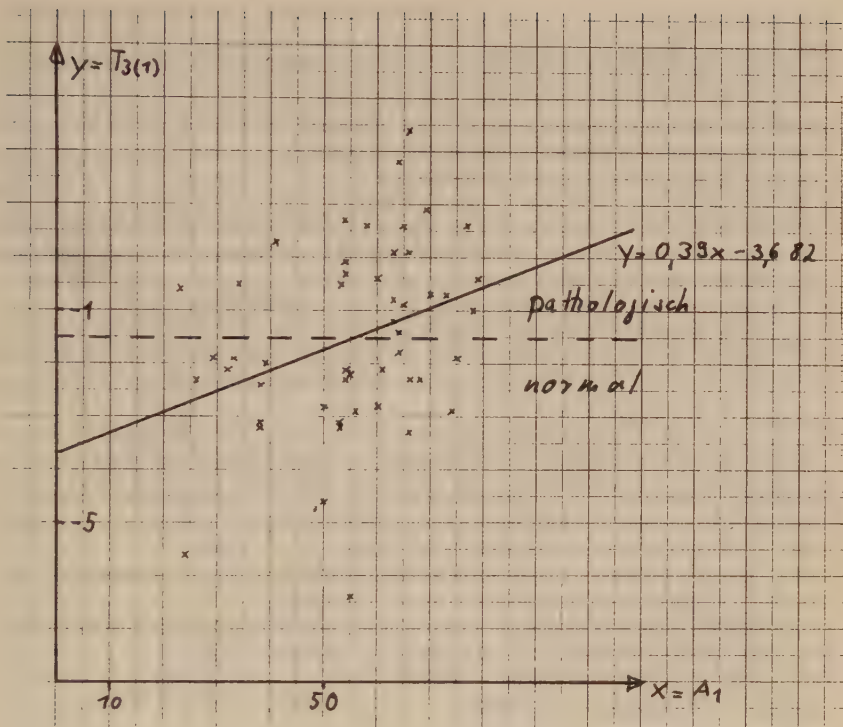
Es handelt sich um ein Streudiagramm der Beziehung zwischen $x=A_2$ und $y=T_{3(2)}$.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y_R=0,99x - 8,216$ und die Gerade $y=-1,5$ (Trenngerade zwischen pathol. und normal).

Die Werte über der Geraden $y=-1,5$ sind pathologisch, die darunter sind normal. Man erkennt eine deutliche Richtungstendenz in dem Sinn, daß mit wachsendem A_2 auch $T_{3(2)}$ im Durchschnitt steigt.

A_2 =Alter zur Zeit der Nachuntersuchung

$T_{3(2)}=T_3$ -Wert der Nachuntersuchung.



Legende zu Abb. 5

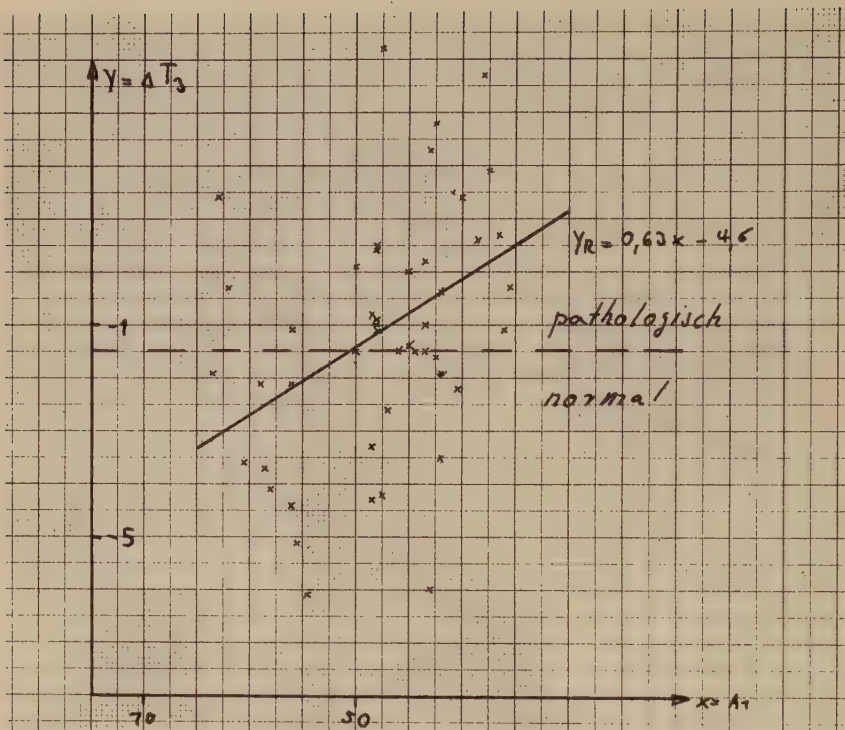
Es handelt sich um ein Streudiagramm der Beziehung zwischen $x = A_1$ und $y = T_3(1)$.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y = 0,39x - 3,682$ und die Gerade $y = -1,5$ (Trenngerade zwischen pathol. und normal).

Die Werte über der Geraden $y = -1,5$ sind pathologisch, die darunter sind normal. Man erkennt eine deutliche Richtungstendenz in dem Sinn, daß mit wachsendem A_1 auch $T_3(1)$ im Durchschnitt steigt.

A_1 = Alter zur Zeit der Erstuntersuchung

$T_3(1) = T_3$ - Wert der Nachuntersuchung.



Legende zu Abb. 6

In dem Streuungsdiagramm wurde die Beziehung zwischen $x = A_1$ und $y = \Delta T_3$ geprüft.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y_R = 0,63x - 4,6$ und die Gerade $y = -1,5$ (Trenngerade zwischen pathol. und normal).

Die Werte über der Geraden $y = -1,5$ sind pathologisch, die darunter sind normal. Man erkennt eine deutliche Richtungstendenz in dem Sinn, daß mit wachsendem A_1 auch ΔT_3 im Durchschnitt zunimmt.

A_1 = Alter zur Zeit der Erstuntersuchung

$\Delta T_3 = \text{Differenz } T_{3(2)} - T_{3(1)}$

b) Einfache Korrelationsrechnung

Die graphisch ermittelten Resultate wurden mit Hilfe der einfachen Korrelationsrechnung einer genaueren Prüfung unterzogen. Untersucht wurde in den drei am stärksten besetzten Gruppen, mit denen ca. 2/3 des Gesamtmaterials erfaßt werden. Eine Untersuchung in den anderen Gruppen wäre wegen der geringen Zahl der Fälle zwecklos. Die in diesen Gruppen: Hepatitis, fraglich pathologische Fälle und Normale (hierzu kamen 8 Fälle mit Nephritis) errechneten Korrelationen folgen in den Tabellen 2, 3 und 4.

Da sich die Grundtendenzen in den einzelnen Gruppen nicht wesentlich unterscheiden, wurden Korrelationen und Regressionen für die drei Gruppen insgesamt, d.h. der Hepatitis, der fraglich pathologischen Fälle und der Normalen berechnet. Die Ergebnisse dieser Rechnungen gehen aus Tabelle 5 hervor.

Bei der Deutung der einfachen Korrelationsrechnungen fällt der Zusammenhang zwischen Alter und den Tolbutamidtestergebnissen (T_3 -Werten) ins Auge.

Die statistisch teils auffälligen, teils gesicherten Zusammenhänge zwischen:

$$A_1 \text{ und } T_{3(1)}$$

$$A_1 \text{ und } T_{3(2)}$$

$$A_1 \text{ und } \Delta T_3$$

$$A_2 \text{ und } T_{3(2)}$$

bedeuten, daß sowohl mit steigendem Alter bei der Erstuntersuchung als auch mit steigendem Alter der Zweituntersuchung die Werte von $T_{3(1)}$, $T_{3(2)}$ und ΔT_3 ansteigen.

Diese Tendenz geht aus den ansteigenden Regressionsgeraden der Streudiagramme (Abb. 3-6) hervor.

Tabelle 2)

Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnung bei 15 Hepatitisfällen. Der Korrelationskoeffizient ist ein Ausdruck für die Straffheit des Zusammenhangs zwischen den Größen x und y. Die Abhängigkeit der y-Werte von x wird durch die Regressionsgleichung ausgedrückt.

x	y	K. koeff.	Regressionsgerade	Zahl d. Fälle	Signifikanz
A_1	$T_{3(2)}$	0,51	$y_R = 0,74x - 68,5$	15	(+)
A_1	$T_{3(1)}$	0,06	$y_R = 0,15x - 24,2$	15	-
A_1	ΔT_3	0,47	$y_R = 0,59x - 44,1$	15	(+)
$T_{3(2)}$	$T_{3(1)}$	0,52	$y_R = 0,29x - 7,7$	15	(+)
$T_{3(2)}$	ΔT_3	0,82	$y_R = 0,71x + 7,7$	15	+
Δt	ΔT_3	0,38	$y_R = 0,3x - 24,5$	15	-

signifikant ($P \leq 1\%$): +

statistisch auffällig ($1\% < P \leq 5\%$): (+)

nicht gesichert: -

A_1 = Alter bei der Erstuntersuchung

A_2 = Alter bei der Nachuntersuchung

$T_{3(1)}$ = T_3 -Wert bei der Erstuntersuchung

$T_{3(2)}$ = T_3 -Wert bei der Nachuntersuchung

ΔT_3 = Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$

Δt = Zeitl. Intervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung

Tabelle 3)

Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnung der 18 fraglich path. Fälle.

Der Korrelationskoeffizient stellt einen Ausdruck für die Straffheit des Zusammenhangs zwischen den Größen x u. y dar. Die Abhängigkeit der y-Werte von x wird durch die Regressionsgerade ausgedrückt.

x	y	K. koeff.	Regressionsgerade	Zahl d. Fälle	Signifikanz
A_1	$T_{3(2)}$	0,62	$y_R = 0,87x - 67,07$	18	+
A_1	$T_{3(1)}$	0,48	$y_R = 0,68x - 56,59$	18	(+)
A_1	ΔT_3	0,18	$y_R = 0,24x - 12,8$	18	-
$T_{3(2)}$	$T_{3(1)}$	0,53	$y_R = 0,53x - 7,4$	18	(+)
$T_{3(2)}$	ΔT_3	0,48	$y_R = 0,46x - 7,4$	18	(+)
Δt	ΔT_3	-0,18	$y_R = 0,09y + 6,33$	18	-

signifikant ($P \leq 1\%$): +

statistisch auffällig ($1\% < P \leq 5\%$): (+)

nicht gesichert: -

A_1 = Alter bei der Erstuntersuchung

A_2 = Alter bei der Nachuntersuchung

$T_{3(1)}$ = T_3 - Wert bei der Erstuntersuchung

$T_{3(2)}$ = T_3 - Wert bei der Nachuntersuchung

ΔT_3 = Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$

Δt = Zeitl. Intervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung

Tabelle 4)

Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnung bei den Normalen, d.h. den Stoffwechselgesunden.

Der Korrelationskoeffizient stellt einen Ausdruck für die Straffheit des Zusammenhangs zwischen den Größen x u. y dar. Die Abhängigkeit der y -Werte von x wird durch die Regressionsgerade ausgedrückt.

x	y	K. koeff.	Regressionsgerade	Zahl d. Fälle	Signifikanz
A_1	$T_{3(2)}$	0,52	$y_R = 0,94x - 86,14$	17	(+)
A_1	$T_{3(1)}$	0,28	$y_R = 0,36x - 33,7$	17	-
A_1	ΔT_3	0,32	$y_R = 0,57x - 52,0$	17	-
$T_{3(2)}$	$T_{3(1)}$	0,35	$y_R = 0,24x + 6,1$	17	-
$T_{3(2)}$	ΔT_3	0,58	$y_R = 0,7x - 10,88$	17	-
Δt	ΔT_3	-0,17	$y_R = 0,14x - 24,33$	17	(+)

signifikant ($P \leq 1\%$): +

statistisch auffällig ($1\% < P \leq 5\%$): (+)

nicht gesichert: -

A_1 = Alter bei der Erstuntersuchung

A_2 = Alter bei der Nachuntersuchung

$T_{3(1)}$ = T_3 -Wert bei der Erstuntersuchung

$T_{3(2)}$ = T_3 -Wert bei der Nachuntersuchung

ΔT_3 = Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$

Δt = Zeitl. Intervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung

Tabelle 5)

Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnung der drei Gruppen - Hepatitis, fragl. path. Fälle und Normale - insgesamt.

Der Korrelationskoeffizient stellt einen Ausdruck für die Straffheit des Zusammenhangs zwischen den Größen x u. y dar. Die Abhängigkeit der y-Werte von x wird durch die Regressionsgerade ausgedrückt.

x	y	K. koeff.	Regressionsgerade	Zahl d. Fälle	Signifikanz
A ₁	T ₃₍₂₎	0,61	$y_R = 0,99x - 81,34$	50	+
A ₂	T ₃₍₂₎	0,62	$y_R = 0,99x - 82,2$	50	+
A ₁	T ₃₍₁₎	0,34	$y_R = 0,39x - 36,8$	50	(+)
A ₁	ΔT_3	0,4	$y_R = 0,63x - 45,9$	50	+
T ₃₍₂₎	T ₃₍₁₎	0,41	$y_R = 0,29x - 7,5$	50	+
T ₃₍₂₎	ΔT_3	0,74	$y_R = 0,70x - 7,38$	50	+
T ₃₍₁₎	ΔT_3	0,29	$y_R = 0,39x - 16,96$	50	-
Δt	ΔT_3	0,05	$y_R = 0,04x - 11,06$	50	-
A ₁	Δt	0,03	$y_R = 0,68x + 46,7$	50	-

signifikant ($P \leq 1\%$): +

statistisch auffällig ($1\% < P \leq 5\%$): (+)

nicht gesichert: -

A₁ = Alter bei der Erstuntersuchung

A₂ = Alter bei der Nachuntersuchung

T₃₍₁₎ = T₃-Wert bei der Erstuntersuchung

T₃₍₂₎ = T₃-Wert bei der Nachuntersuchung

ΔT_3 = Differenz T₃₍₂₎ - T₃₍₁₎

Δt = Zeitl. Intervall zwischen der Erst- und Nachuntersuchung

Bemerkenswert ist hierbei, daß die Beziehung $A_1 - T_{3(1)}$ nur statistisch auffällig ist, während $A_2 - T_{3(2)}$ statistisch gesichert ist. Der straffere Zusammenhang der Beziehung $A_2 - T_{3(2)}$ drückt sich durch einen höheren Korrelationskoeffizienten aus.

Weiterhin ist bei der Beziehung $A_1 - \Delta T_3$ zu bemerken, daß die Fälle unter 50 Jahren eine deutliche Tendenz zum Negativen haben.

Zum besseren Verständnis müssen wir uns vor Augen halten, daß ein sinkender T_3 -Wert gewissermaßen einen Trend zum Gesunden anzeigt. Umgekehrt bedeutet ein steigender T_3 -Wert eine Tendenz zum pathologischen Bereich. Dies geht aus der Bewertung des T_3 -Tests hervor, die ja negative T_3 -Werte (unter -1,5) als gesund, positive bzw. schwach negative als pathologisch deutet. Die obigen Ergebnisse werden durch folgende Korrelationsrechnungen ergänzt:

1. Es ist anzunehmen, daß zwischen $T_{3(1)}$ und $T_{3(2)}$ ein Zusammenhang besteht, da beide Größen mit steigendem A_1 ebenfalls ansteigen. Diese Beziehung konnte tatsächlich durch die einfache Korrelation nachgewiesen werden (Tab. 5, Abb. 7; zu dieser Abbildung wurde eine Ellipse mit punktegleicher Häufigkeit berechnet. Hierzu siehe Abb. 9).
2. Analoges gilt für die Beziehung $T_{3(2)} - \Delta T_3$. Beide steigen mit wachsendem A_1 . Auch hier wurde durch die Korrelationsrechnung eine signifikante Beziehung nachgewiesen (Tab. 5, Abb. 8).

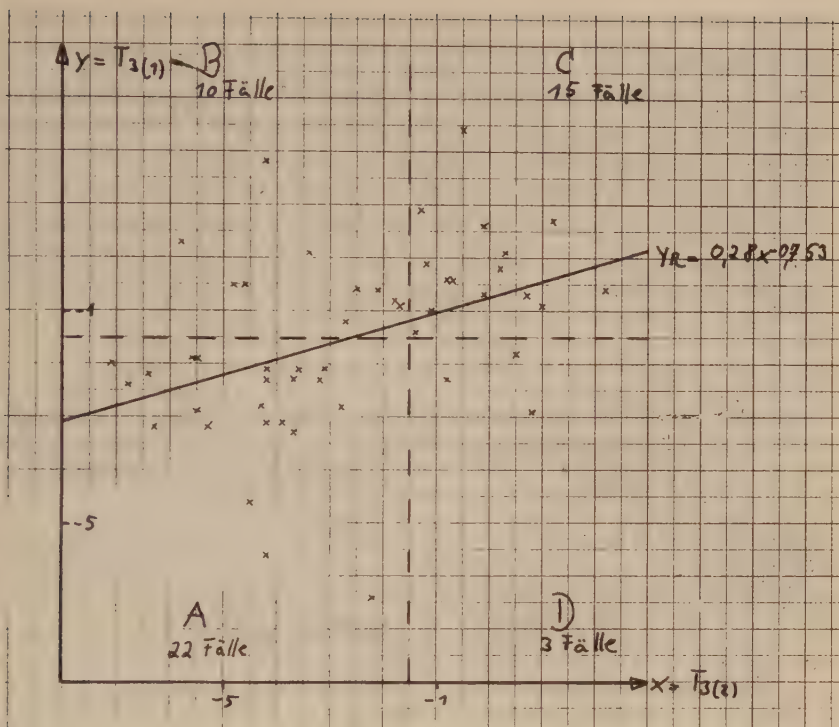
Der Zusammenhang zwischen ΔT_3 und Δt ist nicht signifikant, das bedeutet, daß der zeitliche Abstand zwischen den Untersuchungen keinen Einfluß auf die Höhe von ΔT_3 hat (Tab. 5).

Weiterhin besteht keine Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangsalters und dem zeitlichen Abstand der Untersuchungen (Tab. 5).

c) Partielle Korrelationsrechnung

Nachdem nun die Beziehungen zwischen dem Alter der Erstuntersuchung, ΔT_3 und der zeitlichen Differenz Δt mit Hilfe der einfachen Korrelationsrechnung untersucht waren, interessierten die Fragen:

1. Wie ist der Zusammenhang zwischen $T_{3(1)}$ und $T_{3(2)}$ bei Fällen gleichen Alters bei der Erstuntersuchung (A_1)?
2. Besteht eine Beziehung zwischen ΔT_3 und Δt bei konstantem Alter bei der Erstuntersuchung (A_1)?



Legende zu Abb. 7

Es handelt sich um ein Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen $x = T_{3(2)}$ und $y = T_{3(1)}$.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y = 0,28x - 0,753$ und die Geraden $y = -1,5$; $x = -1,5$ (Trennger. zwischen pathol. und normal).

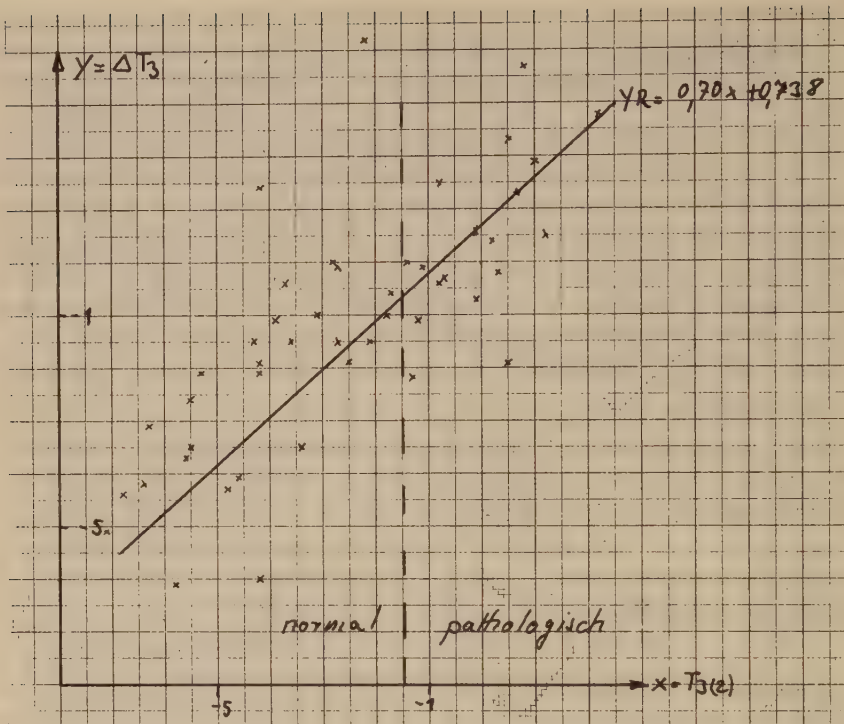
In dem Quadranten A sind alle Werte normal

In dem Quadranten B sind die Werte von $T_{3(2)}$ normal, von $T_{3(1)}$ path.

In dem Quadranten C sind alle Werte pathologisch

In dem Quadranten D sind die Werte von $T_{3(1)}$ normal, von $T_{3(2)}$ path.

$T_{3(1)} = T_3$ -Wert der Erst-, $T_{3(2)}$ der der Nachuntersuchung.



Legende zu Abb. 8

Es handelt sich um ein Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen $x = T_{3(2)}$ und $y = \Delta T_3$.

Eingezeichnet wurde die Regressionsgerade $y_R = 0,70x + 0,738$ und die Gerade $x = -1,5$ (Trenngerade zwischen pathol. und normal).

Die Werte rechts der Geraden sind pathologisch, die links der Geraden normal. Man erkennt eine deutliche Richtungstendenz in dem Sinn, daß mit wachsenden $T_{3(2)}$ auch der ΔT_3 -Wert im Durchschnitt zunimmt.

3. Hat die Konstanterhaltung des Abstandes Δt zwischen den beiden T_3 -Bestimmungen einen Einfluß auf den Zusammenhang zwischen A_1 und ΔT_3 ?

Diesen Fragen gingen wir mit Hilfe der partiellen Korrelationsrechnung nach, deren Ergebnisse in Tab. 6 niedergelegt sind. Aus ihnen geht hervor, daß auch eine signifikante Beziehung zwischen A_1 und ΔT_3 bei konstantem Δt besteht, Δt also keinen Einfluß auf den Zusammenhang zwischen A_1 und ΔT_3 hat.

- daß ein Zusammenhang zwischen ΔT_3 und der Zeit zwischen den Untersuchungen auch bei konstantem A_1 nicht besteht.
- daß drittens eine Beziehung $T_{3(1)} - T_{3(2)}$ auch bei gleichem A_1 vorhanden ist.

Tabelle 6)

Ergebnisse der partiellen Korrelationsrechnung. Der partielle Korrelationskoeffizient drückt die Straffheit der Beziehung zwischen zwei Variablen unter Konstanterhaltung einer dritten aus.

Beziehung zwischen	konstant	part. Korrelationsk.	Zahl d. Fälle	Signifikanz
$\Delta t \quad \Delta T_3$	A_1	0,04	50	-
$A_1 \quad \Delta T_3$	Δt	0,4	50	+
$T_{3(1)} \quad T_{3(2)}$	A_1	0,27	50	(+)

signifikant ($P \leq 1\%$): +

statistisch auffällig ($1\% < P \leq 5\%$): (+)

nicht gesichert: -

$T_{3(1)} = T_3$ - Wert bei der Erstuntersuchung

$T_{3(2)} = T_3$ - Wert bei der Nachuntersuchung

A_1 = Alter bei der Erstuntersuchung

ΔT_3 = Differenz $T_{3(2)} - T_{3(1)}$

Δt = Zeitl. Intervall zwischen der Erst- und Nachuntersuchung

d) Medikamentöse Abhängigkeit der Testresultate

Die oben erwähnte straffere Beziehung $A_2 - T_{3(2)}$ gegenüber $A_1 - T_{3(1)}$, die sich im Streudiagramm bei jungen Patienten durch im Durchschnitt häufigeres Auftreten der T_3 -Werte im Gesunden, bei alten Patienten durch gehäuftes Auftreten der T_3 -Werte im Pathologischen zeigt, findet ihren Ausdruck in der Tendenz der ΔT_3 -Werte zum Negativen bei jungen Patienten. Die oben getrennt betrachteten Phänomene sind also miteinander verbunden.

Um für diese Entwicklung den Einfluß irgendwelcher Medikamente, die vor der Erstuntersuchung oder im Intervall, Δt , zwischen den Untersuchungen gegeben bzw. weggelassen wurden, auszuschließen, wurde anhand des Kurvenmaterials eine Tabelle aufgestellt. In ihr ist die Prämedikation vor dem ersten Tag verzeichnet. Über die Therapie im Intervall geben die Kurven nur vereinzelt Auskunft - bei den in der Tabelle verzeichneten Fällen handelt es sich nicht um Therapiemaßnahmen, die über das ganze Intervall andauerten. Prämedikationen vor den Nachuntersuchungen sind nicht verzeichnet.

In dem durch die Änderung am stärksten betroffenen Teil des Kollektivs, den Fällen unter 50 Jahren, wurde als Prämedikation vor dem ersten Test in je einem Fall Steroide, Antibiotika, Saluretika (Navidrex) und in drei weiteren Fällen Beruhigungsmittel (Meprobamat) gegeben.

Tabelle 7) stellt eine Übersicht der T₃-Werte, Diagnosen und Prämedikationen der einzelnen Fälle dar.

Alter	T ₃ (1)	T ₃ (2)	ΔT_3	Δt in Tagen	Diagnose	Prämedikation vor der Erst- Untersuchung
23	-0,6	-2,5	-1,9	180	Hepatitis	-
24	-5,6	-4,2	+1,4	102	Cholecystitis	Miltaun
26	-2,3	-2,7	-0,4	600	veg. Dystonie	Navidrex
29	-1,9	-5,5	-3,6	192	Cholecystitis	-
32	-2,1	-4,2	-2,1	210	Hepatitis	-
33	-1,9	-5,6	-3,7	110	Hepatitis	-
34	-0,5	-4,6	-4,1	310	Pneumonie	Chloromycin
38	-3,2	-5,3	-2,1	270	Hepatitis	Meticorten
38	-2,4	-6,8	-4,4	720	Toxoplasmose	Miltaun
38	-3,1	-4,2	-1,1	210	Pyelitis	-
39	-2,0	-7,1	-5,1	240	Asthma bron.	-
41	+0,3	-5,8	-6,1	200	Pyelonephritis	Chloralhydrat
50	-2,8	-4,3	-1,5	250	Hepatitis	-
50	-4,6	-4,5	-0,1	280	Herzinfarkt	Miltaun
53	-0,5	-4,8	-4,3	220	Hepatitis	Miltaun
53	-3,2	-6,3	-3,1	240	Colon Ca.	-
53	-3,1	-3,9	-0,8	150	Pyelitis	Doriden
54	+0,7	+1,2	+1,4	102	Herzinfarkt	Miltaun
54	-2,3	-3,2	-0,9	130	Hepatitis	-
54	-2,1	-3,1	-1,0	600	Hepatitis	Miltaun
54	-0,1	-1,2	-1,1	200	Nephritis	Miltaun (1)
54	-0,2	+0,2	+0,4	130	Hepatitis	-
55	-6,4	-2,2	+4,2	240	Cholangiolitis	-
55	-2,2	-6,4	-4,2	300	Beckencontus.	Miltaun
56	-2,9	-5,5	-2,6	240	Hepatitis	-
58	-0,6	-2,1	-1,5	220	Magen Ca.	-
60	-2,8	-2,8	0	630	Thromb. phleb.	Marcumar
60	-0,4	-0,8	-0,4	450	Nephritis	-
61	-2,1	-3,6	-1,5	210	Hepatitis	- (2)
63	-1,2	-2,7	-1,5	660	Lungeninfarkt	Miltaun
63	-0,8	-1,8	-1,0	120	Hepatitis	- (3)
63	+0,9	-1,3	-2,2	60	Nephritis	Melleril (4)

Alter	$T_{3(1)}$	$T_{3(2)}$	ΔT_3	Δt in Tagen	Diagnose	Prämedikation vor der Erstuntersuchung
63	+0,1	+0,3	+0,2	250	Hepatitis	-
64	-1,4	-1,4	0	640	ess. Hyperton.	Miltaun
64	-1,8	+0,5	+2,3	430	Hepatitis	Chloralhydr.
64	+1,8	-4,7	-6,5	70	Lungenembolie	Digitoxin
65	-0,6	+2,2	+2,8	300	Herzinsuff.	-
65	-0,9	-1,7	-0,8	710	Herzinfarkt	Digoxin
66	+2,4	+0,5	-1,9	740	Mitralvitium	-
66	-2,3	-4,2	-1,9	150	Angina pect.	-
66	-3,3	-3,7	-0,4	660	Thromb. phleb.	-
66	+0,1	-3,4	-3,5	350	interst. Neph.	-
68	-2,3	-0,8	-1,5	290	Hepatitis	Meticorten
73	-0,7	-0,1	+0,6	310	Arthritis	Meticorten
70	-0,7	+0,7	-1,4	330	Bronchitis	-
74	-2,9	+0,8	+3,7	260	Herzinfarkt	Miltaun
75	-0,9	+1,0	+1,9	210	Pyelitis	Melleril
77	+0,6	-0,1	-0,7	75	Lungencyste	-
78	-1,0	-1,1	-0,1	200	Pneumonie	-
79	-0,4	-0,7	-0,3	120	Hypotonie (5)	Effortil Novadral Aldosteron

Prämedikationen vor den Nachuntersuchungen waren im Kurvenmaterial nicht verzeichnet.

In den mit Zahlen bezeichneten Fällen wurden folgende Medikamente im Intervall gegeben:

- (1) Furadantin ^(R)
- (2) Meticorten ^(R)
- (3) Librium ^(R)
- (4) Meticorten ^(R)
- (5) Effortil ^(R), Novadral ^(R) und Aldosteron ^(R)

DISKUSSION

Die Gesamtheit der physiologischen Veränderungen im Alter, die Struktur, Chemismus und Funktionen des menschlichen Organismus betreffen, bezeichnet BUEGER (19) als Biomorphose. Von diesen Involutionsvorgängen werden auch die stoffwechselregulierenden Organe mitbetroffen; so konnten ANDREW (1), WALLACE und ASHWORTH (89) fettige Degeneration und Sklerose des Pankreas mit zunehmendem Alter nachweisen, die aber nach Ansicht von ANTOGNETTI und SCOPINARO (2), BASTAI und DOGLIOTTI (4) sowie FELDMANN (25) nicht die Inselzellen ergreift. Eine Verkleinerung der Langerhans'schen Inseln im Alter fanden ANDREW (1), HESS (34) und Mitarbeiter, jedoch über die Veränderungen der Inseln selbst, insbesondere der beta-Zellen, weiß man wenig, und es scheint nicht, so BETOLINI (11), daß es größere qualitative und quantitative Veränderungen dieser Elemente gibt. Untermauert werden diese Erkenntnisse von JORPES und RASTGELDI (42), die im Pankreas von Patienten mittleren und höheren Alters keinen unterschiedlichen Insulingehalt fanden.

Trotzdem fehlt es nicht an Autoren, die von gegenteiligen Befunden berichten. So sprechen BASTAI und DOGLIOTTI (4) sowie PENDE (70) und Mitarbeiter von degenerativen Veränderungen der beta-Zellen im Alter, die den pathologisch anatomischen Veränderungen der Inselzellen des Diabetikers ähneln. Auch FELDMAN (25) fand bei der Autopsie von 185 Patienten, die im Alter von ca. 75 Jahren gestorben waren, histologische Veränderungen, die typisch für einen Diabetes mellitus waren.

Als Ausdruck der Involutionsvorgänge im Alter fanden viele Autoren eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. POLLACK (76) z. B. berichtet von erhöhten Blutzuckerwerten bei älteren Patienten, die 130 - 140 mg% betrugen. Diese Störungen resultieren nach Ansicht von MOHNIKE und LISEWSKI (62) aus regressiven Veränderungen in folgenden Systemen:

1. Durch die altersbedingte Verschlechterung der Verdauung und Resorption, wobei auch das Pankreas als Verdauungsdrüse beteiligt sein könnte, vermindert sich das Kohlenhydratangebot.
2. Durch die Verkleinerung der Leberparenchymmasse wird die Stapelfähigkeit von Glykogen herabgesetzt und gegebenenfalls die hepatische Gluconeogenese beeinflußt.
3. Altersbedingte Gefäß- und Membranveränderungen behindern das Permeieren von Glucose in alle Zellen des Organismus.

4. Durch Verminderung der Muskelmasse wird die Speicherkapazität für Muskelglykogen herabgesetzt.

SAMOLS (81) und Mitarbeiter beobachteten eine Förderung der Insulinsekretion durch Glucagon, während PFEIFFER (74) und Mitarbeiter eine glucoseunabhängige, direkte Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin in vitro an Pankreasschnitten demonstrieren konnten. Durch altersbedingte Verschlechterung der Sekretion kann auf diesem Wege die Insulinausschüttung im Alter vermindert sein. LOHMANN und BOCK (55) beschäftigten sich in jüngerer Zeit mit der Wirkung des Glucagons auf den Kohlenhydratstoffwechsel und prüften speziell die Frage der Abhängigkeit vom Lebensalter. Die Durchführung des Glucagontests ergab, daß mit zunehmendem Alter der Anstieg des Blutzuckers geringer wird. Die Rückkehr der Blutzuckerwerte - die nach Injektion von Glucagon durch Mobilisierung der Glucose aus Glycogenreserven unter Mithilfe des Insulins ansteigen - zur Norm verläuft in den jüngeren Jahren rascher als im Alter. Damit wird die durch andere Belastungsproben festgestellte Tatsache bestätigt, daß die Fähigkeit der Insulinausschüttung im Verlaufe des Lebens allmählich abnimmt.

HIMSWORTH (35) und Mitarbeiter beobachteten eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit im Alter, während BERTOLINI (11), BASTAI und DOGLIOTTI (4) sowie ANTOGNETTI und SCOPINARO (2) die Ursache der gestörten Glucoseverbrennung im Alter in einer enzymatischen Veränderung sahen. Kohlenhydratstoffwechselstörungen lassen sich durch veränderte Funktionsproben objektivieren.

HORVARTH (36) und Mitarbeiter wiesen bei der oralen Glucosebelastung und KLOTZBÜCHER (46) bei der doppelten Glucosebelastung nach STAUB-TRAUGOTT pathologische Kurvenverläufe im Alter nach. Ebenso erkannten MOHNIKE und LISEWSKI (62) nach Traubenzuckerdoppelbelastungen bei alten Patienten Kurvenverläufe, die in jüngeren Jahren als diabetisch anzusehen wären. Unter Benutzung des Cortison-Glucosetoleranztests fand BRANDT (12) bei älteren Menschen eine verminderte Glucosetoleranz, die der des latenten Diabetes mellitus gleicht. BASTENIE (5), CONARD (16) und Mitarbeiter konnten beweisen, daß der Glucoseassimilationskoeffizient nach intravenöser Glucosebelastung in der Kindheit steigt und im Alter fällt, also auch hier eine Altersabhängigkeit vorliegt.

Für den intravenösen Tolbutamidtest bestätigen JAHNKE (40), MARIGO (59) und Mitarbeiter, KNICK sowie BELSER und BERGER (6) altersbedingte Kurvenunterschiede, die aber nicht generell typisierbar waren.

MARIGO, MELANI und POGGI (59) untersuchten 1962 ein Kollektiv von 71 nichtdiabetischen Patienten, von denen 52 in hohem Lebensalter standen. Die

Auswertung der Tests erfolgte nach Kriterien von UNGER und MADISON (86). Die Autoren erkannten bei den älteren Patienten eine geringere Empfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe als bei den jüngeren.

KNICK (47) und Mitarbeiter konnten 1964 an einem Krankengut von 105 Patienten mit bioptisch verifizierter Fettleber die Altersabhängigkeit des T_3 Wertes nicht nachweisen. Dieses geschah jedoch in einer weiteren Arbeit (v. KLITZING, 45), in welcher signifikante Altersunterschiede bezüglich pathologischer und normaler Tolbutamidtestergebnisse (T_3 Werte) erkannt wurden. Die Diskrepanz zwischen diesen Befunden deutet v. KLITZING

- a) durch unterschiedliche Versuchsdisposition; das Krankengut von KNICK und Mitarbeitern bestand fast ausschließlich aus Patienten mit steatosis hepatis, die als vordiabetsche oder häufig latent-diabetische Phase anzusehen ist.
- b) durch unterschiedliche Auswertung; v. KLITZING bezog die ganze Skala der Fälle in die Auswertung ein, während sich jene Autoren mit den beiden Klassen: pathologisch und normal begnügten.

Mit den Ergebnissen v. KLITZINGs decken sich auch die von uns erhobenen Befunde über die Altersabhängigkeit der Tolbutamidtestergebnisse der Erstuntersuchung ($T_{3(1)}$ -Werte). Sie sind in den Rahmen der Erkenntnisse anderer Autoren gut einzuordnen.

Beim Problem der medikamentösen Beeinflussung des intravenösen Tolbutamidtests weisen einige Autoren auf die Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage unter Saluretikatherapie hin, wobei sowohl die Benzothiadiazinderivate als auch analoge Präparate wie Chlorthalidon (Hygroton) imstande sind, eine diabetische Stoffwechsellage zu verschlechtern und einen latenten Diabetes mellitus manifest werden zu lassen (HEIMSOTH und HARTMANN, 33; MORET, 64 sowie KÖNIGSTEIN und MÄHR, 49). Der der Stoffwechselstörung zugrunde liegende Mechanismus ist noch unbekannt.

REUTTER und LABHART (78) erwägen die Möglichkeit des Auftretens einer Hypokaliämie, bei der, wie SAGILD (80) und Mitarbeiter nachweisen konnten, die vor Versuchsbeginn normale Glucosebelastungskurve diabetische Veränderungen aufweist. Die verminderte endogene Insulinproduktion führen die Autoren auf den chronischen Kaliummangel zurück. TEUTTER und LABHART (78) denken indessen an eine verminderte Glykogenbildung in der Leber als Folge des Kaliummangels, während letzterer von SAUDAN und MACH als einzige Ursache der Stoffwechselveränderung abgelehnt wird.

Neben den Saludiuretika sind Reserpin (Hauptalkaloid der Rauwolfiaarten), Barbiturate und Phenothiazine in der Lage, eine Hyperglykämie hervorzurufen.

So konnten JAEGER u. a. 1959 eine Sulfonylharnstoffhypoglykämie durch Succinylcholin, Reserpin und Äthernarkose durchbrechen. Sie erklären diesen Befund durch eine starke Adrenalinausschüttung mit nachfolgender Hypoglykämie, welche die Hypoglykämie des Sulfonylharnstoffderivats überlagert. Im Gegensatz zu diesem funktionellen Antagonismus, hemmen Veronal und Phenothiazine die Tolbutamidwirkung offenbar spezifisch. HASSELBLATT und SCHUSTER berichteten 1958, daß Veronal und Megaphen die blutzuckersenkende Wirkung von Rastinon signifikant hemmen. 1960 untersuchten HASSELBLATT und HAUN (32) die antagonistische Wirkung dieser Stoffe bei der Rastinonhypoglykämie genauer, indem sie die Bedeutung der Nebennieren und der sympathischen Innervation der Leber für diesen Mechanismus im Tierversuch an adrenaletomierten und splanchnikotomierten Kaninchen überprüften. Auf Grund dieser Befunde nehmen sie an, daß Megaphen und Veronal zentral sympathische Impulse erzeugen, und infolge dieser Erregung an den adrenergischen Nervenendigungen im Parenchym der Leber Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Mengen freigesetzt wird. Diese Catecholamine beeinflussen den Leberstoffwechsel durch Aktivierung der Phosphorylase. Da eine generalisierte Hyperglykämie nicht beobachtet werden konnte, nimmt man an, daß es nicht zu einer umfangreichen Glykogenolyse kommt. Die Glycogensynthese der Leber wird jedoch gehemmt, im Gegensatz zum Tolbutamid, das die Glykogensynthese anregt.

Nach Gaben von Ganglioplegika (Pendiomid) zeigt sich wieder die hypoglykämische Wirkung des Tolbutamids (HÜDEPOHL und LEDERBOGEN, 37). OPITZ und LOESER (68) bestätigten 1962 diese Befunde und wiesen ebenfalls im Tierversuch nach, daß neben Tolbutamid auch die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und Demethylguanid durch Chlorpromazin und Chlorprothixen aufzuheben sind.

Die von den Autoren erhobenen Befunde bezüglich der Aufhebung der Tolbutamidhypoglykämie nach Substanzen wie Barbituraten und Phenothiazinen lassen vermuten, daß auch das in unserem Kollektiv häufig gegebene Miltaun ^(R) eine analoge Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat.

Dagegen spricht jedoch einerseits der unterschiedliche Wirkungsmechanismus - Tranquilizer wirken nicht auf das vegetative System; andererseits die in Tabelle 7 zusammengestellten Tolbutamidtestergebnisse (T_3 -Werte), die nur in 4 von 14 Fällen der Prämedikation vor der Erstuntersuchung einen signifikant höheren T_3 -Wert der Nachuntersuchung ($T_{3(2)}$) zeigen. In den übrigen Fällen liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen $T_{3(1)}$ und $T_{3(2)}$ vor, d. h., ΔT_3 ist in diesen Fällen klein.

Es ist vielmehr anzunehmen, daß die bei jungen Patienten häufig auftretenden

negativen Tolbutamidtestergebnisse (T_3 -Werte) durch einen Hyperinsulinismus hervorgerufen werden, der, wie man annimmt, dem pathologischen Stadium vorangeht.

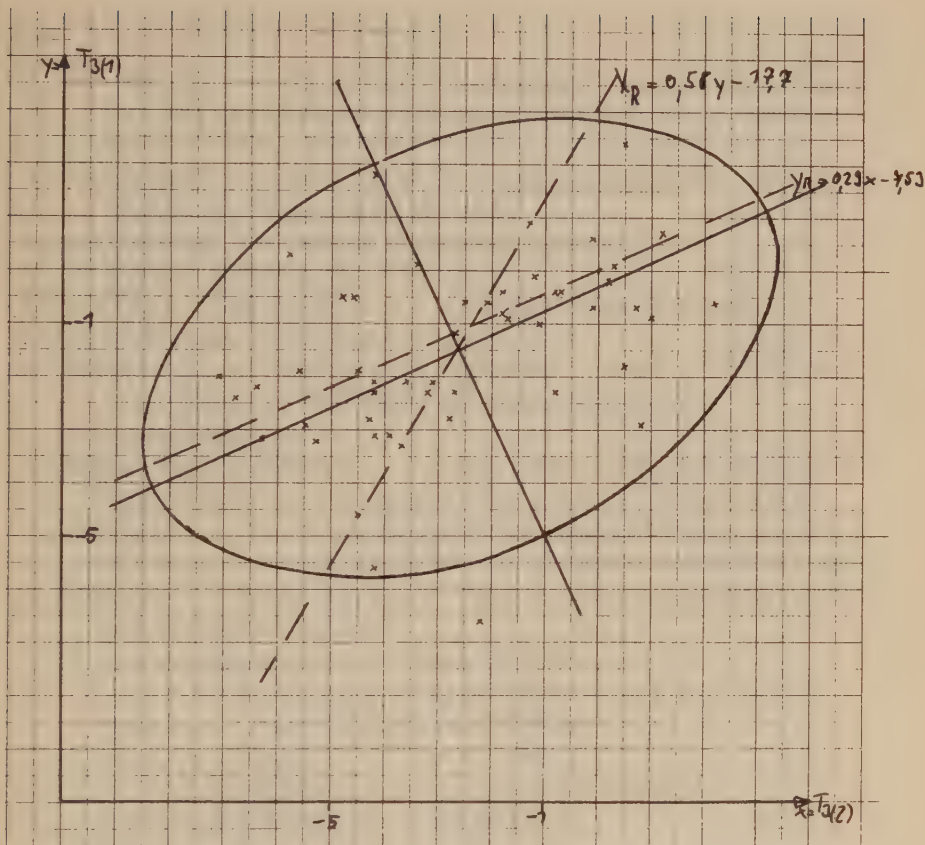
ZUSAMMENFASSUNG

An einem Kollektiv von 76 Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten konnte für ein graphisches Auswertungsverfahren des intravenösen Tolbutamidtests - T_3 -Verfahren nach LANGE und KNICK - bei Wiederholungsuntersuchungen eine Altersabhängigkeit nachgewiesen werden. Es zeigten sich besonders bei jungen Probanden gehäuft Tendenzen zu negativen Testresultaten (T_3 -Werten), d. h. zum Bereich des typischen Kurvenverlaufs Stoffwechselgesunder.

Bei Ausschluß einer medikamentösen Beeinflussung der Testergebnisse ist für dieses Verhalten eine Tendenz zu hypoglykämischen Phasen, die wahrscheinlich der manifest-pathologischen Phase vorangeht, zur Diskussion zu stellen.

Anlage

Zur Korrelation zwischen $T_{3(1)}$ und $T_{3(2)}$ (siehe Abb. 7) wurde die Ellipse eingezeichnet, in der im Falle einer zweidimensionalen Normalverteilung 95% aller Werte liegen müßten. Da es sich im ganzen um 50 Punkte handelt, ist mit etwa drei außerhalb liegenden Punkten zu rechnen. Die Zahl von einem tatsächlich außerhalb liegenden Punkt zeigt eine gute Übereinstimmung mit den erwarteten Werten.



Legende zu Abb.9

Es handelt sich um ein Streudiagramm der Beziehung zwischen $x = T_3(2)$ und $y = T_3(1)$.

Eingezeichnet wurden die Regressionsgeraden

$$y_R = 0,29x - 7,53 \quad \text{und} \quad x_R = 0,58y - 17,69$$

Außerdem wurde die Ellipse mit Punkten gleicher Häufigkeit eingetragen, in der im Falle einer zweidimensionalen Normalverteilung 95% aller Werte liegen müßten. Die Forderung ist in diesem Falle erfüllt (es liegt nur ein Punkt außerhalb der Ellipse; die Gesamtzahl der Punkte beträgt 50).

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREW, W.: Senile changes in pancreas of Wistar Institute rats and of man with special regard to similarity of locule and cavity formation. Amer. J. Anat. 74, 97 (1944)
2. ANTOGNETTI, L., SCOPINARO, D.: Raporti tra ghiandole endocrine e vecchiaia. G. Geront, Suppl. 3 (1954)
3. BAIRDH, D.: The new oral hypoglycemic agents. Nutrition (London) 12, 3-7 (1958)
4. BASTAI, P. DOGLIOTTI, G. C.: Physiopathologie de la vieillesse. Rif. med. 53, 37, 1637-40 (1938)
5. BASTENIE, P. A.: Discussion on prediabetes: methods of investigation. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du diabète. Genève (1961), 204
6. BELSER, F. G., BERGER, W.: Der diagnostische Wert des intravenösen Tolbutamidtests. Schweiz. med. Wschr. 94, 52, 1818-24 (1964)
7. BERTRAM, F.: Die Klinik der oralen Therapie des Diabetes mellitus. III. Congress on International Diabetes Federation, Düsseldorf 1958.
8. BERTRAM, F., BENDFELD, E., OTTO, H.: Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55). Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1455-60 (1955)
9. -, -, Indikation und Erfolg der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat. Dtsch. med. Wschr. 81, 8, 274-78 (1956)
10. -, -, Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung. Schweiz. med. Wschr. 87, 2, 25-30 (1957)
11. BERTOLINI, A. M.: Enzymes and old age. G. Geront 9, 841-48 (1961)
12. BRANDT, P. L.: Decreased carbohydrate tolerance in elderly patients. Geriatrics 15, 315 (1960)
13. BREITENBACH, A., BLANK, H.: Bewertung und Behandlung des Diabetes mellitus im Alter. Internist 3, 185-8 (1962)
14. BOUDOUIN, A.: Etude sur quelques glycémies: la glycémie expérimentale (Paris 1909)
15. BUERGER, M.: Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose. Medizinische 50, 2427-32 (1959)
16. CONARD, V.: Action of insulin and of variable doses of glucose on the assimilation of carbohydrates in the dog. C. rend. Soc. biol. 148 (15-18) 1516-18 (1954)

17. CONSTAM, G. R., BONHOTE, D., FELDMANN, H., HELLER, A.,
LABHART, A., SPÜHLER O., WENGER, V.: Über blutzuckersenkende
Sulfonamide. Schweiz. med. Wschr. 86, 699-705 (1956)
18. CREUTZFELD, W., SÖLING, H. D.: Die orale Diabetestherapie und ihre
experimentellen Grundlagen.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 15, 1-213 (1960)
19. CREUTZFELD, W., WILLE, K., KAUP, H.: Intravenöse Belastung mit
Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leber-
cirrhotikern und Insulomträgern.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2189-95 (1962)
20. DITSCHUNEIT, H., PFEIFFER, E. F., SCHÖFFLING, K.: Seruminsulin-
bestimmungen bei Inselzelladenomen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 359 (1961)
21. DRUBE, H. C., HARTMANN, F.: Der Diabetes mellitus im Entwicklungs-
alter. Internist 6, 22-30 (1965)
22. DUNLOP, D. M., BAIRD, J. D., DUNCAN, L. J.: The antidiabetic
sulfonamides. J. Endocr. 15, 45-48 (1957)
23. EHRHART, G.: Über neue, peroral wirksame, blutzuckersenkende Sub-
stanzen. Naturwissenschaften 43, 93 (1956)
24. FAJANS, S. S., CONN, J. W.: Prediabetic conditions and early dedection
of diabetes. 4_e Congrès de la Fédération Internationale du diabète.
Genève 1961 p. 167
25. FELDMANN, M.: The pancreas in the aged: an autopsy study.
Geriatrics 10, 373 (1955)
26. FRANKE, H., FUCHS, J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1449-52 (1955)
27. FREUDENBERG, K.: Grundriß der med. Statistik 1962.
28. GITTLER, R., ZUCKER, G., EISENGER, R., STOLLER, N.: Amelioration
of diabetes mellitus by an insulinoma. New. Eng. J. Med. 258, 932
(1958)
29. HAAS, H. G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlenhydrataufnahme auf den
Blutzuckerabfall beim Tolbutamidtest.
Schweiz. med. Wschr. 94, 317-19 (1964)
30. HABICHT, J. P., CONSTAM, G. R.: The intravenous tolbutamidresponse
test in the diagnosis of diabetes mellitus. C. R. 4_e Congrès de la
Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961 vol. I. p. 215-18

31. HALLER, H., STRAUZENBERG, S. E.: Ein Beitrag zur Beurteilung der Testverfahren für die Indikationsstellung der Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen. Dtsch. Gesendh. -Wes. 13, 1715-19, (1958)
32. HASSELBLATT, A., HAUN, G.: Die Bedeutung der sympathischen Innervation der Leber für die hemmende Wirkung von Chlorpromazin und Veronal auf Rastinonhypoglykämie. Klin. Wschr. 38, 1108 (1960)
33. HEIMSOTH, V., HARTMANN, F.: Klinische Bewertung der Kohlenhydratstoffwechselstörung durch Saluretika. Dtsch. med. Wschr. 90, 34, 1467-73 (1965)
34. HESS, W. N., ROOT, C. W.: Study of Pankreas of white rats of different age groups. Amer. J. Anat. 63, 489 (1938)
35. HIMSWORTH, H. P., KERR, R. B.: Age and insulin sensitivity. Clin. Sc. 4, 153 (1939)
36. HORVATH, S. M., WISOTSKY, R., CORWIN, W.: Oral glucose tolerance test in old men. J. Geront. 2, 25 (1947)
37. HÜDEPOHL, M., LEDERBOGEN, K.: Hemmung der hypoglykämischen Wirkung des Rastinon beim Menschen durch Megaphen und ihre Aufhebung durch Pendiomid. Klin. Wschr. 41, 245 (1963)
38. HUGGET, NIXON, D. A.: Use of Glucose Oxidase, Peroxidase and O-Dianisidine in Determination of Blood and Urinary Glucose. Lancet II, 386-70 (1957)
39. HUNT, J. A., OAKLEY, W., LAWRENCE, R. D.: Clinical trial of the new oral hypoglycemic agent BZ 55. Brit. Med. J. No 4990, 445-48 (1956)
40. JAHNKE, K.: Die Glukose-Cortison-Glukose und Rastinonbelastungsproben bei älteren Personen. Fortschritte der Diabetesforschung 1. Symposium des Dtsch. Diabeteskomités Stuttgart 1963 S. 167-70
41. JOHNSTON, R., GOETZ, F. G., ZIMMERMANN, B.: Insulin secreting tumor of the pancreas. Report of a case with an untoward response to tolbutamide and with a study of the possible mechanism of postoperative hypoglycemia. New Eng. J. Med. 263, 1345 (1960)
42. JORPES, E., RASTGELDI, S.: Insulin content of human pancreas. Acta Physiol. scand. 29, 163 (1953)
43. JUTZI, M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrat metabolism. Arch. Intern. Med. 47, 1299 (1956)

44. KLEINSORGE, H.: Blutzuckersenkung durch Sulfonamidverbindungen.
Zschr. ärztl. Fortbildung 50, 407-11 (1956)
45. v. KLITZING, J.: Alters- und Konstitutionsabhängigkeit des Tolbutamid-
tests. Dissertation aus der II. Med. Univ. Klinik Mainz 1965
46. KLOTZBÜCHER, E.: Altersabhängigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels
von Insulin und Kohlenhydratdoppelbelastungen in den verschiedenen
Altersstufen. Altersforschung 4, 354 (1944)
47. KNICK, B.: Zur klinischen Verwendung der oralen Antidiabetika aus der
Sulfonylhamstoffreihe.
Ärztl. Wschr. 13, 618-23 (1958)
48. -, BAIER, H., BEHRENS, D., JÄGER, H., RUCKES, J.: Die Wirkung
von Sulfonylharnstoffderivaten bei Stoffwechselgesunden, Diabetikern
und Leberkranken.
Med. Welt 18, 1009-14, (1963)
49. KÖNIGSTEIN, R. P., MÄHR, G.: Die Verwendung von Saluretika bei
Diabetikern. Wien. med. Wschr. 112, 4, 82-84 (1962)
50. LAMBERT, Th. H., JOHNSON, R. B.: Evaluation of the reliability of
capillary blood glucose determinations.
J. Lab. clin. Med. 60, 976 (1962)
51. LANG, St., GOLDSTEIN, M. S., LEVINE, R.: Influence of the liver on
uptake of glucose by extrahepatic tissues. Amer. J. Physiol. 177, 447
(1954)
52. LANGE, H. J., KNICK, B., HECKMANN, K.: Correlation between
adiposity, hepatic steatosis and abnorme glucose metabolisme.
Acta Diab. latina 394-401 (1964)
53. LANGE, H. J., KNICK, B.: Der indirekte Validitätsnachweis für ein
neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests.
Med. Klin. 59, 1975-78 (1964)
54. -, -, Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intra-
venösen Tolbutamidtests.
Klin. Wschr. 43, 215.20 (1964)
55. LOHMANN, D., BOCK, A.: Die Wirkung des Glucagons auf den Blut-
zuckerspiegel in Abhängigkeit vom Alter.
Altersforschung 16, 206-10 (1963)
56. MEHNERT, H.: Prädiabetes. Dtsch. med. Wschr. 89, 688-92 (1964)
57. -, MAHRHOFER, E.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen
Antidiabetika.
Med. Klin. 58, 65-69 (1963)

58. -, MARBLE, A.: Der Wert des Tablettenschnelltests für die Indikationsstellung der Behandlung mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl-N-butylharnstoff.
Arzneimittel-Forsch. 8, 433.38 (1958)
59. MARIGO, S., MELANI, F., POGGI, E.: Il. test alla tolbutamide (Rastinon-test) nei soggetti d'età senile.
G. Geront. 10, 415 (1962)
60. MEYER-LEDDIN, H. J.: Über den Wert des Versuches mit dem oralen Antidiabetikum D 860.
Med. Klin. 53, 1938 f. (1958)
61. MIRSKY, J. A., DIENGOTT, D., DOLGER, H.: Hypoglycemic action of sulfonyureas in patients with diabetes mellitus.
Science 123, 583 f. (1956)
62. MOHNIKE, G., LISEWSKI, G.: Stoffwechselerkrankungen im Alter.
Dtsch. Gesundh. - Wes. 18, 213-21 (1963)
63. -, ULRICH, H., JUTZI, E.: Kriterien der Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4-Methyl-benzolsulfonyl-) N-butylharnstoff (D 860).
Dtsch. med. Wschr. 82, 1514 f. (1957)
64. MORET, B.: Zur diabetogenen Wirkung der Saluretika.
Dtsch. med. W chr. 90, 1136-39 (1965)
65. NEWBURG, L. H., CONN, J. W.: A new interpretation of hypoglycemia in obese middleaged persons.
J. Amer. med. Ass. 112, 7-11 (1963)
66. OBERDISSE, K., BLANK, HÜTER, K.: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40, 446 (1962)
67. OPITZ, K.: Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung antidiabetischer Substanzen durch Reserpin.
Klin. Wschr. 40, 56 (1962)
68. -, LOESER, A.: Decrease in the blood sugar-reducing effect of anti-diabetic substances by neuroleptics.
Dtsch. med. Wschr. 87, 105 (1962)
69. OTTO, H.: Ergebnisse der langdauernden Therapie mit Sulfonylharnstoffen. C. R. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol. I. p. 688 f.
70. PENDE, N., ANTONIETTI, L.: Endocrinologia. S. E. L.
Milano 1949

71. PETRIDES, P.: Der latente Diabetes, seine Erkennung und Prophylaxe.
Med. Klin. 58, 70-73 (1963)
72. PFEIFFER, K. H., FUCHS, K. J., MICHEL, W., FOERDER, H. K.: Die
Wirkung von i. v. und oral verabreichten N₁-sulfanyl-N₂-n-butylcarb-
amid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechsel-
gesunden. Ärztl. Wschr. 12, 260-63 (1957)
73. PFEIFFER, E. F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetestherapie
mit Sulfonylharnstoffen.
C.R. 4_e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète Genève
1961, vol. I. p. 671-84, Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
74. PFEIFFER, E. F., TELIB, M., AMMON, J., MELANI, F., DITSCHUNEIT,
H.: Direkte Stimulierung der Insulinsekretion in vitro durch Sekretin.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1663-69 (1965)
75. PFEIFFER, E. F., SCHÖFFLING, K., STEIGERWALD, H., DITSCHUNEIT,
H., HEUBEL, F.: Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung
für die Indikationsstellung der oralen Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1544-52 (1957)
76. POLLACK, H.: Panel discussion on diabetes mellitus in the aged.
Amer. Geriatr. Soc. 5, 563 (1957)
77. RANKIN, T. J., JENSON, R. L., DELP, M.: Oral glucose tolerance as a
test of liver funktion.
Gastroenterology 25, 548 (1953)
78. REUTTER, F., LABHART, A.: Diuretic and glucose tolerance.
Helv. med. Acta 28, 487 (1961)
79. SACHSSE, B.: Akute Belastungen im Hinblick auf die orale Diabetes-
therapie.
Ärztl. Wschr. 9, 870 f (1954)
80. SAGILD, U., ANDERSON, V., ANDREASEN, P.: Glucose tolerance and
insulin potassium depletion.
Acta. med. Scand. 169, 243 (1961)
81. SAMOLS, E., MARRI, G., MARKS, V.: Promotion of insulin sekretion
by glucagon.
Lancet II 415-16 (1965)
82. SAUDAN, Y., MASSON, D., CURCHOD, B.: The influence of sali-
diuretics on the regulation of blood sugar.
Praxis 50, 45 (1961)

83. SCHLIACK, Y.: Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes. Ergebnisse der Diabetesreihenuntersuchung und methodisch diagnostische Probleme.
C. R. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1961
vol. I. p. 197-203
Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
84. SCHÖFFLING, K., PFEIFFER, E. F., DITSCHUNEIT, H., TRESSER, G.,
STEIGERWALD, H., OTTO, M.: Erfahrungen bei der ambulanten
Einstellung und Dauerbehandlung von 758 Zuckerkranken mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 82. 1515-18 (1957)
85. SOSKIN, S.: Role of endocrines in regulation of blood sugar.
J. clin. Endocr. 4, 75-88 (1944)
86. UNGER, R. H., MADISON, L. L.: A new diagnostic test of early
diabetes mellitus. Clin. Res. Proc. 5, 187 (1957)
87. -, -, A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Evaluation of an intravenous tolbutamid response test. Diabetes 7,
455-62 (1958)
88. YALOW, R. S., BERSON, S. A.: Immunoassay of plasma insulin in man.
Diabetes 10, 339 (1961)
89. WALLACE, S. A., ASHWORTH, C. T.: Early degenerative lesions of
the Pankreas. Tex. St. J. Med. 37, 584 (1942)
90. WILKERSON, H. L. C., BUTLER, F. K., FRANCIS, J. O.: The effect of
prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test.
Diabetes 9, 386 (1960)
91. ZAROWITZ, H., EIS, B.: The role of a tolbutamide tolerance test in
the detection of the mild diabetic state: a preliminary report.
Ann. N. York Acad. Sc. 74, 662-66 (1959)
92. KAPLAN, N. M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism.
Arch. Int. Med. 47, 1299 (1956)

Herrn Prof. Dr. med. B. Knick danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise.

Für die eingehende Beratung beim statistischen Teil der Arbeit habe ich Herrn Prof. Dr. phil. Dr. med. S. Koller, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, und Herrn Dr. med. H.-J. Lange zu danken.

LEBENS LAUF

Am 7.1.1941 wurde ich, Helmut Ewald, als jüngstes von zwei Kindern des Ehepaars Dr. med. Helmut Ewald und Frau Marta, geb. Heinemann, in Hofgeismar geboren.

Vom Herbst 1947 bis Ostern 1952 besuchte ich die Volksschule, anschließend bis 1960 die Albert-Schweitzer-Schule (Realgymnasium) in Hofgeismar. 1961 bestand ich das Abitur im Naturwissenschaftlichen Zweig der Wilhelmschule (Gymnasium für Jungen) in Kassel.

Seit dieser Zeit studiere ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1964, in dem ich an der Universität in Wien immatrikuliert war, an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin.

Nach dem Wintersemester 1962 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, Ende des Sommersemesters 1963 die ärztliche Vorprüfung.

Ich beabsichtige, mich im Sommer 1966 zum medizinischen Staatsexamen zu melden.

